№ 10(129) 2012
Выпуск 18/3

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация

Основан в 1995 г.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Belgorod State University Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

Учредитель:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:
НИУ «БелГУ».
Издательско-полиграфический комплекс НИУ «БелГУ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.Н. Полухин,
и.о. ректора НИУ «БелГУ», доктор политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,
и.о. проректора по научной работе НИУ «БелГУ», доктор технических наук, профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессор кафедры мировой экономики НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ», кандидат исторических наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

Главный редактор серии
О.А. Ефремова
доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора
А.А. Должиков
доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь
О.П. Лебедева
кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ»)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Предпосылки к совершенствованию фармакопрофилактики гипертрофических и келоидных рубцов. ***Ю.Ю. Жидкова, Н.А. Пеньевская, Э.Ф. Степанова 5***

Анализ ассортимента мазевых основ. ***Т.Г. Ярных, О.А. Гаркавцева 16***

История лекарственного средства «Жидкость Кастеллани». ***К.С. Гузев 23***

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

Синтез, физико-химические и фармакологические свойства 2-(5-г-4-(1-арилметилиденамино)-4н-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот. ***Н.Б. Саидов, А.М. Демченко, В.А. Янченко, О.Е. Ядловский, В.А. Георгиянц 29***

Определение сорбционной способности различных сорбентов по отношению к 5-оксиметилфурфуролу и родственным ему соединениям. ***Д.В. Компанцев, Э.Ф. Степанова, Л.П. Мыкоц, И.Я. Куль, Е.В. Компанцева 34***

Аминокислотный и минеральный состав травы тимьяна блошиного (thymus pulegioides l.). ***В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Старчак 40***

Сравнительная оценка антиоксидантной активности фиточаев и фитосборов. ***Н.Г. Габрук, И.И. Олейникова, Ле Ван Тхуан, Т.А. Шутеева 43***

Изучение элементного состава плодов и листьей сливы колючей (prunus spinosa l.). ***И.А. Сафонова, В.Я. Яцюк, А.А. Фатьянов, А.А. Сафонов 46***

Разработка методов подтверждения подлинности гидрохинона. ***Е.К. Гузев, К.В. Ноздрин, К.С. Гузев 49***

Исследование факторов, влияющих на процесс экстрагирования соплодий хмеля обыкновенного ***Г.В. Аюпова, Г.М. Латыпова, Е.Д. Батырова, Д.Ф. Галимова 54***

Элементный состав плодов и семян смородины красной ***Л.А. Тохтарь, В.Н. Сорокопудов, Д.А. Колесников 61***

Электронная база данных по эфиромасличным растениям и эфирным маслам на их основе, применяемых в ароматерапии ***Н.Н. Шестопалова, Е.Ю. Тимошенко, В.С. Казакова, В.Н. Сорокопудов, О.А. Сорокопудова 65***

Разработка методики определения компонентов новых комбинированных анальгетиков ***М.Ю. Новикова, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Д.А. Фадеева, Н.Н. Попов 69***

Анализ некоторых веществ вторичного синтеза в семенах *Vicia Faba* L., *Pisum Sativum* L., *Phaseolus Vulgaris* L. и *Momordica Charantia* L. ***Доан Х. Жанг, Т.А. Рыжкова, В.К. Тохтарь, О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова 79***

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Совершенствование технологии и стандартизация сиропа подорожника большого. ***Э.Ф. Степанова, З.В. Бадальян, А.М. Темирбулатова, А.Ю. Айрапетова 84***

Обогащение дрожжей солями цинка. ***Е.В. Будко, А.И. Конопля, А.А. Хабаров, Л.А. Горбачева, Н.О. Ельцова 90***

Разработка микрокапсул антиоксидантного действия. ***Д.И. Писарев, Н.В. Автина, О.О. Новиков 94***

Разработка технологии и показателей качества сиропа плодов лимонника китайского и плодов можжевельника обыкновенного адаптагенно-иммуномодулирующего деиствия. ***Ю.А. Морозов, В.А. Морозов, Е.В. Морозова 98***

Изучение влияния эмульгатора на высвобождение глицина и ибупрофена из суппозиториев. ***Р.А. Абрамович, А.Н. Воробьев, И.А. Елагина, Н.И. Синицына 101***

Разработка методики повышения растворимости ацикловира в воде. ***Е.Т. Жилякова, О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, А.С. Ткачева 105***

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Рабочая тетрадь для пропедевтической практики по аптечной технологии лекарств. ***Т.Г. Ярных, О.С. Данькевич 110***

Члены редколлегии
А.П. Григоренко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.И. Жернакова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Е.Т. Жилякова
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.Ф. Куликовский
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.Д. Луценко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.С. Орлова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Т.В. Павлова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
И.П. Парфенов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
К.И.Прощаев
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ф.А. Пятакович
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Т.А. Романова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
И.В. Спичак
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Б.В. Трифонов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ж.Ю. Чефранова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурносов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.А. Шапошников
доктор биологических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет *О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко*
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 28.06.2012
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 20,22
Тираж 1000 экз.
Заказ 198

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательско-полиграфическом комплексе
НИУ «БелГУ»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакологические исследования лекарственной формы биоспорина, иммобилизованного на микрокапсулах. ***А.В. Корочинский, И.М. Привалов, Э.Ф. Степанова, А.В. Сергиенко, И.А. Савенко, Ю.А. Огурцов 114***
Сравнительное фармакологическое изучение ферментированного сока подорожника. ***З.В. Бадальян, Л.М. Макарова, В.Е.Погорелый, А.М. Темирбулатова, Э.Ф. Степанова 121***
Оценка биоактивности и биосовместимости остеопластического материала в опытах *in vitro* и *in vivo*. ***М.З. Федорова, С.В. Надеждин, В.Ф. Посохова, В.В. Чуев, В.А. Шатерникова 124***
Исследование эффективности парабенов в вагинальном геле с оксиметилурацилом ***А.А. Федотова, Г.В. Аюпова, Г.Р. Иксанова, В.А. Катаев 130***
Влияние тиамазола на функциональную активность гликопротеина-р. ***Е.Н. Якушева, А.С. Бирюкова, А.В. Щулькин 133***

НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ

Разработка устройства для моделирования кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных. ***О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, Е.Т. Жилякова, Л.М. Даниленко, Д.А. Фадеева, Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, С.В. Буравлева, М.Д. Безменова 139***
Разработка устройства для воспроизведения термического ожога на лабораторных животных. ***О.О. Новиков, Е.А. Абизов, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова, Д.А. Фадеева, Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко 142***
Разработка устройства для моделирования ишемии тканей глаза подопытных животных. ***О.О.Новиков, В.И. Кочкаров, Е.А. Абизов, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова, Д.А. Фадеева, Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, Л.М. Даниленко, В.А. Саввин 145***
Контактная линза как изделие медицинского назначения для введения глазных капель. ***О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова, Э.Ф. Степанова, М.Ю. Новикова, В.В. Акопова, Д.А. Фадеева, Д.И. Писарев 148***
Разработка моделей сосок для дозированного перорального введения жидких лекарственных средств детям грудного возраста. ***О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова 151***
Разработка устройства для крепления цифровой фотокамеры на щелевой лампе. ***О.О. Новиков, В.А. Саввин, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова, М.В. Покровский, Д.А. Фадеева 156***
Разработка капиллярного назального ингалятора. ***О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилякова, Е.Ю. Тимошенко, В.И. Кочкаров 159***

Сведения об авторах ***163***

Информация для авторов ***168***

© Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2012

№ 10(129) 2012
Issue 18/3

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Belgorod State University Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

Founder:
Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

Publisher:
Belgorod National Research University.
Belgorod National Research UniversityPress

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL
Editor-in-chief
O.N. Poluchin,
Acting Rector of Belgorod National Research University, doctor of political sciences, Professor

Deputy editor-in-chief
I.S. Konstantinov,
Acting Vice-rector of Belgorod National Research University, doctor of thecnical sciences, Professor

Assistant Editors
V.M. Moskovkin,
Professor of world economy department Belgorod National Research University, Doctor of geographical sciences

O.V. Shevchenko,
Deputy head of department of scientific and innovative activity of Belgorod National Research University, Candidate of Historical Sciences

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series
O.A. Efremova
Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor
A.A. Dolzhikov
Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

Responsible secretary
O.P. Lebedeva
Candidate of medicine sciences (Belgorod National Research University)

Members of editorial board
A.P. Grigorenko
Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)
N.I. Zhernakova
Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

E.T. Zhilaykova
Doctor of pharmacy sciences, Professor (Belgorod National Research University)

CONTENTS

REVIEW

Prerequisites towards improvement of pharmaco-prophylaxis of hypertrophic and keloid scars. ***Yu.Yu. Zhidkova, N.A. Penyevskaya, E.F. Stepanova 5***
Analysis of assortment of ointments' bases. ***T.G. Yarnykh, O.A. Garkavtseva 16***
The history of drug "liquid of castellani" ***K.S. Guzev 23***

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY

The synthesis, physico-chemical and pharmacological properties of 2-(5-r-4-(1-arylidenamino)-4н-1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids. ***N.B. Saidov, A.M. Demchenko, V.A. Yanchenko, O.E. Yadlovsky, V.A. Georgiyants 29***
The determination of sorption capacity of different sorbents to 5-hydroxymethylfurfural and related compounds. ***D.V. Kompantsev, E.F. Stepanova, L.P. Mykots, I.Yu. Kul, E.V. Kompantseva 34***
Aminoacid and mineral composition of herb of *Thymus Pulegioides L.* ***V.N. Bubenchicova, Yu.A. Starchak 40***
The relative valuation of the antyoxidante activyty of fito-teas and fito-mixtures. ***N.G. Gabruk, I.I. Oleynikova, Le Van Thuan, T.A. Shuteeva 43***
Studiyng of elemental composition of *Prunus Spinosa (l.)* fruits and leaves. ***I. A. Safonova, V.Yu. Yatzuk, A.A. Fatyanov, A.A. Safonov 46***
Development of methods for confirmation of hydroquinone authenticity. ***E.K. Guzev, K.V. Nozdrin, K.S. Guzev 49***
Determination of factors influencing the extraction process of *Humulus lupulus* collective fruit. ***G.V. Ayupova, G.M. Latypova, E.D. Batyrova, D.F. Galimova 54***
Element structure of fruits and seeds of the red currant. ***L.A.Tokhtar, V.N. Sorokopudov, D.A. Kolesnikov 61***
Electronic database of ethereal-oil plants and essential oils on their basis, applied in the aromatherapy. ***N.N. Shestopalova, E.Yu. Tymoshenko, V.S. Kazakova, V.N. Sorokopudov, O.A. Sorokopudova 65***
Development of new methods for determining the components of combined analgesics. ***M.Yu. Novikova, D.I. Pisarev, O.O. Novikov, D.A. Fadeeva, N.N. Popov 69***
Analysis of the secondary synthesis of certain substances in the seeds of *VICIA FABA* L., *Pisum Sativum* L., *Phaseolus Vulgaris* L. and *Momordica Charantia*. ***L. Doan . Giang, T.A. Ruzhkova, V.K. Tokhtar', O.O. Novikov, Ye. T. Zhilyakova 79***

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOTECHNOLOGY

Improvement of technology and standardization of syrup plantain. ***E.F.Stepanova, Z.V. Badalyan, A.M. Temirbulatova, A.Yu. Ayrapetova 84***
Enrichment of yeast by using zinc salts. ***E.V. Budko, A.I. Konoplya, A.A. Habarov, L.A. Gorbacheva, N.O. Eltsova 90***
Development of microcapsules of antioxidant action. ***D.I. Pisarev, N.V. Avtina, O.O. Novikov 94***
Elaborating of technology and quality indicators of schizandra chinensis and juniperus communis fruits syrup of adaptogenic immunomodulating. ***Y.A. Morozov, V.A. Morozov, E.V. Morozova 98***
Study of the influence of emulsifiers on release of glycine and ibuprofen from suppositories ***R.A. Abramovich, A.N. Vorobyov, I.A. Elagina , N.I. Sinitsina 101***
Development of methods of increasing solubility of acyclovir in water. ***E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, M.Yu. Novikova, A.S. Tkacheva 105***

PHARMACEUTICAL EDUCATION

Workbook for propaedeutical practice in chemist's technology of drugs. ***T.G. Yarnych, O.S. Dankevych 110***

V.F. Kulikovsky
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.D. Lutsenko
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov
Doctor of pharmacy sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.S. Orlova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.V. Pavlova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.P. Parfenov
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod State University)

K.I. Proshchaev
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

F.A. Pjatakovich
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.A. Romanova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.V. Spichak
Doctor of pharmacy sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

B.V. Triphonov
Doctor of medical science, Professor
(Belgorod National Research University)

Z.Y. Chephranova
Doctor of medical science, Professor
(Belgorod National Research University)

M.I. Churnosov
Doctor of medical science, Professor
(Belgorod National Research University)

A.A. Shaposhnikov
Doctor of medical science, Professor
(Belgorod National Research University)

Dummy layout by *O.A. Efremova*,
N.A. Gaponenko
e-mail: efremova.bgu@gmail.com, doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 28.06.2012
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 20,22
Circulation 1000 copies
Order 198

Subscription reference
in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU Publishing-polygraphic complex
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacological studies of the dosage form of biosporin immobilized on microcapsules. ***A.V. Korochinskiy, E.F. Stepanova, I.M. Privalov, A.V. Sergienko, I.A. Savenko, U.A. Ogurtsov 114***
Comparative pharmacological study of the fermented juice of plantain. ***Z.B. Badalian, L.M. Makarova, V.E. Pogorely, A.M. Temirbulatova, E.F. Stepanova 121***
The estimation of bioactivity and biocompatibility of osteoplastic material in experiences in vitro and in vivo. ***M.Z. Fedorova, S.V. Nadezhdin, V.F.Tposokhova, V.V.Chuev, V.A. Shaternikova 124***
Study of parabene efficasy in a vaginal gel containing oxymethyluracil. ***A.A. Fedotova, G.V. Ayupova, G.R. Iksanova , V.A. Kataev 130***
Influence of the thiamazole on the p-glycoprotein functional activity. ***E.N. Yakusheva, A.S. Byryukova, A.V. Shchulkin 133***

NEW TECHNOLOGIES

Development of device for the simulation of skin flap "on legs" on laboratory animals. ***O.O. Novikov, V.I. Kochkarov, E.T. Zhilyakova, L.M. Danilenko, D.A. Fadeeva, T.P. Golivets, B.S. Kovalenko, S.V. Buravleva, M.D. Bezmenova 139***
Development of device for the reproduction of thermal burn on laboratory animals. ***O.O.Novikov, Y.A. Abizov, V.I. Kochkarov, L.M. Danilenko, E.T. Zhilyakova, M.Yu. Novikova, D.A. Fadeeva, T.P. Golivets, B.S. Kovalenko 142***
Development of the device for simulation of eye tissue ischemia on labotatory animals. ***O.O. Novikov, V.I. Kochkarov, Y.A. Abizov, E.T. Zhilyakova, M. Yu. Novikova, D.A. Fadeeva, T.P. Golivets, B.S. Kovalenko, L.M. Danilenko, V.A. Savvin 145***
Contact lens as a medical supply for the introduction of eye drops ***O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, E.F. Stepanova, M.Yu. Novikova, V.V. Akopova, D.A. Fadeeva, D.I. Pisarev 148***
Modelling nipple for metered-dose oral administration of liquid medicinal agents for infants. ***O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, M.Yu. Novikova 151***
Development of the device for fixing the digital cameras at a slit lamp. ***O.O. Novikov, V.A. Savvin, E.T. Zhilyakova, M.Yu. Novikova, M.V. Pokrovskiy, D.A. Fadeeva 156***
Development of capillary nasal inhalers. ***O.O. Novikov, M.Yu. Novikova, E.T. Zhilyakova, E.Yu. Timoshenko, V.I. Kochkarov 159***

Information about Authors ***163***

Information for Authors ***168***

© Belgorod National Research University, 2012

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.454.1.122

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ

Ю.Ю. ЖИДКОВА[1]
Н.А. ПЕНЬЕВСКАЯ[1]
Э.Ф. СТЕПАНОВА[2]

[1] Омская государственная медицинская академия

[2] Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

Проведен обзор литературы в отношении келоидных рубцов. В обзоре на основе анализа современных представлений о патогенезе гипертрофических и келоидных рубцов обсуждаются направления совершенствования их фармакопрофилактики. Представляет интерес создание комбинаций лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия и позволяющих как ускорять заживление ран, так и подавлять гиперпродукцию внеклеточного матрикса. Нуждаются в совершенствовании способы местной доставки лекарственных средств в ткани, поскольку наиболее распространенные внутрирубцовые инъекции чрезвычайно болезненны, а фонофорез способствует усложнению и удорожанию процедуры лечения.

Ключевые слова: гипертрофические и келоидные рубцы, профилактика, лечение

Гипертрофические и келоидные рубцы, нередко формирующиеся после травмы, хирургической операции или ожога, представляют серьезную проблему, которая занимает промежуточное положение между дерматологией, косметологией и хирургией. Такие рубцы чаще всего образуются в областях, на которых процессы заживления ран замедлены, например, на передней стенке грудной клетки, молочных железах или анатомических зонах, участвующих в движениях (лопатки, локти и колени). Патологические рубцы значительно снижают качество жизни пациентов не только в связи с тем, что вызывают контрактуры суставов и нарушение функции опорно-двигательного аппарата, но и потому, что из-за неэстетичного вида оказывают отрицательное влияние на психическое состояние реконвалесцента, снижают уровень его самооценки и психической адаптации.

Несмотря на общие черты, гипертрофические и келоидные рубцы имеют ряд клинических, эпидемиологических и гистологических отличий. Гипертрофические рубцы, обычно появляющиеся между 4-й и 8-й неделями после раневой инфекции, заживления вторичным натяжением или после других травматических повреждений кожи, имеют быструю фазу роста до 6 месяцев, а затем постепенно уменьшаются в течение нескольких лет, иногда приводя к небольшим плоским шрамам без дальнейших симптомов [1]. Келоиды, наоборот, могут развиваться в течение нескольких лет после малейшего повреждения и могут даже появиться неожиданно в отсутствии какого-либо известного повреждения. Кроме того, келоиды сохраняются обычно в течение

долгого периода времени и не исчезают спонтанно [2]. Келоиды появляются как плотные, довольно чувствительные, выпуклые опухоли с блестящей поверхностью, утонченным эпителием и ограниченными эрозивными участками. Цвет – от розового до пурпурного и может сопровождаться гиперпигментацией [3]. Границы опухоли очень хорошо отмечены, но по своему очертанию неправильны. Гипертрофический рубец имеет похожий вид, но обычно он прямой, если сопровождает хирургический шов или же папулезный узловатый после воспаления или язвенного повреждения кожи [4]. Гипертрофический рубец приподнят над поверхностью кожи и эритематозен, однако не выходит за границы раневой поверхности. Напротив, келоид является более узловатым образованием, которое распространяется за пределы первичного повреждения. Оба этих повреждения сопровождаются зудом, но келоиды могут быть источником значительной боли и гиперестезии [1, 5].

В большинстве случаев гипертрофические рубцы развиваются в ранах, анатомически расположенных в местах наибольшего натяжения кожи, таких как плечи, шея, колени и щиколотки, в то время как передняя часть груди, плечи, ушные раковины, верхняя часть рук, щеки имеют большую предрасположенность к образованию келоидов [1, 4]. Келоиды, в отличие от гипертрофических рубцов, как правило имеют тенденцию к рецидивам после иссечения [4].

Келоиды и гипертрофические рубцы встречаются примерно одинаково часто среди мужчин и женщин, чаще во второй и третьей возрастных декадах [6, 7]. Частота возникновения гипертрофических рубцов варьирует от 40 до 70% после хирургического вмешательства и до 91% вследствие ожоговых повреждений, завися также от глубины раны [8, 9]. Келоидные образования наблюдаются у представителей всех рас, за исключением альбиносов, чаще у индивидуумов со смуглым и темным цветом кожи [10, 11]. Наблюдения A. Bayat с соавт. (2005) и A.G. Marneros с соавт. (2004) свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к келоидным образованиям [12, 13]. Известны семейные серии случаев образования келоидов [10, 11]. В ряде исследований отмечено, что рост келоидов может быть стимулирован различными гормонами. Установлена более высокая вероятность возникновения келоидных образований во время полового созревания и беременности, с уменьшением в размере после менопаузы [7, 14, 15]. Показана возможность участия иммунологических механизмов в образовании келоидов. Исследованиями Placik и Lewis (1992) выявлена прямая связь между случаями образования келоидов и уровнем сывороточного иммуноглобулина E [16]. Smith с соавт. (1987) обнаружил более высокую частоту аллергических симптомов у пациентов, пораженных келоидами, по сравнению с индивидуумами с гипертрофическими рубцами [17], что дало основание предположить возможную роль тучных клеток в патофизиологии келоидного образования. Другие исследователи сообщали о связи между образованием келоидов и типом крови A [10, 18].

Заживление ран включает множество сложных, одновременно протекающих процессов и условно делится на три перекрывающиеся фазы: фаза воспаления, фаза образования грануляционной ткани и фаза образования матрикса, или фаза ремоделирования [10]. Эти события не имеют четко последовательного характера. Вероятно, именно перекрыванием фаз обусловлено то, что большая часть исследований посвящается модификации этих фаз с надеждой добиться более строгого контроля над всем процессом.

Первая фаза заживления – фаза воспаления, во время которой происходит высвобождение медиаторов, создающих основу для образования грануляционной ткани. Эта воспалительная фаза может быть разделена на ранний и поздний периоды. Ранний период начинается с момента фактического повреждения кожи. Это первоначальное повреждение вызывает кровотечение в раневое пространство. Экспозиция крови коллагеновым волокнам и тканевому фактору активизирует внешние и внутренние процессы свертывания. Агрегация тромбоцитов также запускает каскад свертывания крови и способствует гемостазу. В результате активации фактора 12 высвобождаются кинины, стимулирующие классический путь системы

комплемента. Далее происходит высвобождение анафилатоксинов и повышается проницаемость сосудов с хемотаксисом лейкоцитов.

На ранней стадии воспалительной фазы в раневом пространстве появляются нейтрофилы и моноциты: нейтрофилы приблизительно через 6 часов после травмы, а моноциты несколько позже. Основная функция нейтрофилов при ранней фазе заживления раны заключается в удалении из раны инородных частиц и бактерий. Исчезновение нейтрофилов из раневого пространства сигнализирует об окончании ранней воспалительной фазы заживления раны. Это обычно происходит в течение двух дней.

В отличие от нейтрофилов, моноциты остаются в раневом пространстве дольше и играют более существенную роль. Персистенция макрофагов отличает более поздние сегменты фазы воспаления. Макрофаги продолжают очищать рану путем фагоцитоза бактерий, остатков тканей или инородных частиц.

Нейтрофилы и моноциты (макрофаги), участвующие в первой фазе заживления ран, продуцируют различные соединения, способствующие воспалению, так называемые провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей (ФНО)-альфа, интерлейкины и различные факторы роста (EGF – эпидермальный фактор роста, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TGF-альфа и TGF-бета – трансформирующие факторы роста) [19]. Факторы роста представляют собой полипептиды, которые привлекают клетки и усиливают их миграцию в область раны, а также стимулируют клеточную трансформацию и пролиферацию.

Вторая фаза заживления раны, известная под названием грануляционной фазы, характеризуется образованием грануляционной ткани. В грануляционной фазе заживления происходят процессы ангиогенеза, реэпителизации и синтеза коллагена. Важную роль в этой фазе играют макрофаги, фибробласты, эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки. Эти клетки действуют сообща под управлением факторов роста и других медиаторов (цитокинов). Однако решающую роль в построении грануляционной ткани играют фибробласты, продуцирующие экстрацеллюлярный (внеклеточный) матрикс, который состоит из фибронектина, коллагена и протеогликанов и является критически важным элементом процесса заживления раны.

Ремоделирование – это третья и заключительная фаза заживления раны. Именно в этой фазе происходит реорганизация экстрацеллюлярного матрикса, и коллаген типа III превращается в коллаген типа I. В этой фазе также происходит сокращение раны, которое представляет собой сложное взаимодействие между фибробластами, фибронектином и коллагеном. Существует несколько моделей ремоделирования, предполагающих, что фибробласты рекрутируются в рану за счет хемотактических свойств различных тканевых факторов роста. Когда масса фибробластов в ране достигает критической точки, начинается выработка фибронектина и коллагена типа I. Фибробласты выстраиваются в экстрацеллюлярной решетке из фибронектина и коллагена. За счет этой жестко структурированной сети фибробластов, фибронектина и коллагена происходит сокращение раны.

По мере продолжения фазы ремоделирования из раны исчезает фибронектин, который замещается коллагеном. Коллаген продолжает заполнять все большую часть раневого пространства, а так как коллаген типа I преобладает над коллагеном III типа, прочность ткани нарастает [4].

И гипертрофические рубцы, и келоиды содержат переизбыток коллагена. Гипертрофические рубцы содержат преимущественно коллаген III типа, восходящий параллельно к поверхности кожи с большим количеством узелковых уплотнений, содержащих миофибробласты и большое количество экстрацеллюлярного коллагенового филамента и мукополисахаридов [20]. Келоидная ткань большей частью состоит из дезорганизованного коллагена типов I и III в виде бледно окрашенных гипоциркулярных пучков без узелков или избытка миофибробластов [4, 20]. Оба типа рубцов демонстрируют перепроизводство многочисленных фибробластовых протеинов, включая фибронектин [4].

Образование рубца происходит в основном за счет внеклеточного матрикса, в частности с помощью коллагена. Рост избыточного внеклеточного матрикса в рубце происходит в результате деятельности «раневых» фибробластов. В интактной (здоровой) коже фибробласты отвечают за ремодулирование компонентов дермы, они разрушают старый коллаген и откладывают новый. При ранениях, травмах, ожогах и оперативных вмешательствах в ранах появляются миофибробласты, которые стремятся «заделать брешь» в тканях, усиленно откладывая компоненты внеклеточного матрикса: коллаген, гликозаминогликаны, эластин и другие белки. Именно из-за пролиферации фибробластов и продуцирования ими избыточного внеклеточного матрикса и происходит рост рубцов [21].

Методы лечения келоида и гипертрофических шрамов можно разделить на несколько групп [21]:

- медикаментозные (кортикостероиды, иммуномодуляторы, препараты, влияющие на коллагенобразование);
- физические и физиотерапевтические (использование окклюзивных повязок и компрессионной терапии, иссечение, криохирургия, лазерная терапия, электрофорез и т. д.);
- лучевая терапия;
- косметические процедуры, направленные на внешнюю коррекцию дефекта.

Многочисленные способы, предложенные для предотвращения или ослабления образования келоидов и гипертрофических рубцов, обобщены в 2002 году в Международных рекомендациях по ведению пациентов с патологическими рубцами [22]. В этих рекомендациях указано, что к 2002 г. в контролируемых рандомизированных исследованиях была подтверждена эффективность только двух методов лечения рубцов: использование силиконового геля/покрытия и инъекции кортикостероидов в область рубца. В 2008 году опубликован обзор P. Durani и A. Bayat, в котором с позиций Evidence based medicine проанализирован уровень доказательности клинических исследований по терапии келоидной болезни за последние 25 лет [23]. По заключению авторов, все еще недостаточно исследований, которые бы безоговорочно доказали высокую эффективность того или иного способа терапии. Вместе с тем с каждым годом увеличивается число публикаций о случаях успешного использования таких способов лечения патологических рубцов как хирургическое иссечение в сочетании с дополнительными методами, криотерапия, лазерная терапия, ультрафонофорез (моно- или в сочетании с геалуронидазой), применение силиконовых покрытий, внутрирубцовое введение глюкокортикостероидов (триамцинолона, дексаметазона), 5-фтороурацила, блеомицина, интерферона и др. [24-30].

Не вызывает сомнения тот факт, что профилактика образования патологического рубца более предпочтительна, чем лечение. Очевидно, что следует избегать любых ненужных ран у любого пациента, независимо от наличия или склонности у него к образованию келоидов [20]. Важно учитывать, что замедленная эпителизация (свыше 10-14 дней) значительно увеличивает частоту гипертрофического рубцевания [22], быстрая эпителизация является обязательной для предотвращения образованиия рубцов. В особенности это касается ран, которые подвергаются повышенной нагрузке (натяжению) в связи с движениями тела или потерей ткани, а также подвержены трению. Эти раны находятся в зоне повышенного риска появления и распространения патологических рубцовых образований [31]. Таким образом, в случае кожного повреждения нельзя недооценивать важность быстрой эпителизации раны первичным натяжением. Очень важно правильно обрабатывать загрязненные повреждения, использовать хороший гемостатик, бинтовать с большой осторожностью, ограничивать посторонние образования в ране, в том числе тканевых поливолокнистых нитей для сшивания ран, таких как полиглактин или шелк [20].

Компрессионная (сдавливающая) терапия является наиболее распространенным консервативным способом профилактики и лечения гипертрофических рубцов и келоидов с 1970 годов [4]. В настоящее время, сдавливающие повязки преимущественно используются для профилактики

гипертрофических ожоговых образований, несмотря на противоречивые данные относительно их ценности для уменьшения образования рубцов и недостаточное научное обоснование в поддержку их использования [32]. Механизм действия компрессионной терапии остается еще плохо понятым, но предполагается, что возможно имеет место уменьшение синтеза коллагена в связи с ограничением снабжения кровью, кислородом и питательными веществами тканей рубца и увеличением апоптоза [33-36]. Ограничения использования компрессионной терапии связаны с невозможностью точно закрепить повязку на поврежденную поверхность и неудобством для пациента.

Местное силиконовое гелевое покрытие стало широко используемым методом лечения рубцов со времени его введения в начале 80-х годов, и его терапевтический эффект на преимущественно гипертрофические рубцы широко документирован в литературе [37, 38]. По современным представлениям, окклюзия и гидроокисление являются механизмами терапевтического действия силиконового гелевого покрытия в большей степени, чем специфическое антирубцовое действие [39]. Силиконовый гель нужно накладывать дважды в день, он предпочтителен для мест, которые находятся в постоянном движении, где бинтование не подходит [20].

Флавоноиды (кверцетин и камферол) входят в состав широко известных импортных гелей (Медерма и Контрактубекс) [4]. Сведения об эффективности этих флавоноидсодержащих местных лекарственных форм для профилактики и лечения рубцов достаточно противоречивы [40-44]. Однако установлено, что кверцетин подавляет пролиферацию фибробластов, препятствуя продукции коллагена и фибронектина. Phan с соавт. (2003) [40] считают, что эти эффекты кверцетина опосредованы ингибированием экспрессии 2, 3 и 4 SMAD-генов, участвующих в реализации сигналов фактора роста TGF-бета (transforming growth factor-бета).

Ретиноиды были исследованы в ограниченных клинических наблюдениях, но пока не нашли широкого применения в клинической практике, хотя еще в 70-х годах было показано, что витамин А и его производные, применяемые путем нанесения на поверхность кожи или внутрикожных инъекций, ускоряют заживление раны и вызывают регрессию патологической рубцовой ткани. Ретиноиды повышают пролиферацию клеток эпидермиса и угнетают пролиферацию фибробластов, нормализуя, таким образом, процессы регенерации [3]. Несколько позже было выявлено угнетающее действие ретиноидов на пролиферацию келоидных фибробластов и отложение коллагена. Еще в 1986 году в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании была показана достоверная эффективность третиноина в виде 0,05%-ного крема, наносимого дважды в день в течение 3 месяцев, при лечении келоидных и гипертрофических рубцов [3]. Среди побочных действий упоминалось раздражение кожи примерно у 50 % пациентов и небольшая атрофия кожи у 10 % пациентов. По-видимому, по действию ретиноидов на гиперпластические рубцы накоплено еще недостаточно знаний и клинического опыта, поэтому терапия келоидных и гипертрофических рубцов ретиноидами, пока относится к экспериментальным методам лечения.

Витамин Е – это антиоксидант, тормозящий перекисное окисление липидов и стабилизирующий клеточные, в том числе лизосомальные, мембраны. Витамин Е, подобно глюкокортикоидам, может подавлять воспалительные процессы и синтез коллагена. Результаты изучения влияния витамина Е на процессы заживления ран и формирование патологической рубцовой ткани весьма противоречивы, что объясняют зависимостью эффектов витамина Е от других нутриентов, например витамина А, от режима и способов применения, а также свойств применяемой лекарственной формы (растворимость в липидах или воде и др.) [45]. Среди свидетельств в пользу витамина Е заслуживает внимания публикация N. Zampieri с соавт. (2010), которые в проспективном контролируемом исследовании (одинарный слепой опыт) провели изучение эффективности местного применения витамина Е для профилактики образования келоида и улучшения косметических результатов после операции у детей. Препарат витамина Е наносили трижды ежедневно на место предполагаемого надреза

в течение 15 дней до операции и в течение по крайней мере 30 дней, два раза в день, после операции (опытная группа). В группе контроля применяли мазь на основе петролатума. Ни у одного из пациентов опытной группы не сформировался келоид и 96% пациентов (или их родителей) отмечали очень хороший косметический эффект. В контрольной группе у 6,5% (13) пациентов образовался келоид, и только 78% пациентов (или их родителей) были довольны косметическим результатом [46].

Блокатор кальциевых каналов (верапамил), вводимый в область рубца, по результатам трех клинических испытаний оказался перспективным средством для предупреждения рецидива после иссечения келоида [47, 48, 49]. В одном из этих исследований внутритканевое введение верапамила сочетали с компрессионной терапией, в другом – с местным применение силикона. При этом установлена более высокая эффективность комбинированных схем с верапамилом по сравнению с только компрессионным или силиконовым воздействием. Никаких существенных побочных эффектов отмечено не было. А.А. Ковалевский с соавт (2008) с успехом применяли фонофорез с верапамиловой мазью для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов у больных с ожоговой травмой [50]. Механизм действия верапамила объясняют угнетением кальций-зависимых процессов, участвующих в синтезе внеклеточного матрикса, а также усилением его деградации (увеличение продукции коллагеназ) [51, 52]. Кроме того, верапамил, улучшая эндотелий-зависимую вазодилятацию, может ускорять регенерацию эндотелиальных и других клеток, ограничивать образование свободных радикалов, уменьшать сосудистое воспаление [50]. В исследованиях in vitro было продемонстрировано ингибирующее действие верапамила на продукцию ряда цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора роста сосудистого эндотелия фибробластами келоида [53], а также провоспалительного цитокина ФНО-альфа (фактора некроза опухолей-альфа) макрофагами [54].

Антигистаминные средства (блокаторы Н1 гистаминовых рецепторов) могут частично уменьшать зуд и жжение в области келоида, а также модулировать его размер. Весьма беспокоящий пациентов келоидный зуд может быть обусловлен выбросом гистамина в результате дегрануляции тучных клеток (мастоцитов). Кроме того гистамин может способствовать образованию келоида, так как стимулирует синтез коллагена и другие процессы [3].

Ацексамовая кислота (ацемин) с недавнего времени выпускается отечественными производителями в виде мази и раствора для внутреннего и наружного применения, является производным аминокапроновой кислоты, но свойствами ингибитора фибринолиза не обладает. Сведений о клинических испытаниях в доступной нам литературе найти не удалось. Инструкция к применению рекомендует ацемин как средство, ускоряющее очищение раневой поверхности от некротических масс, уменьшающее экссудативные процессы, активирующее рост грануляционной ткани, васкуляризацию и эпителизацию ран. Стимулирует образование костной мозоли, ускоряет срастание переломов костей. Предупреждает развитие келоидных рубцов.

Среди инновационных подходов к профилактике образования патологических рубцов следует отметить применение препаратов цитокинов.

По современным представлениям цитокин TGF-бета (transforming growth factor-бета) является одним из ведущих факторов роста в патогенезе келоидных образований. Углубление понимания роли TGF-бета сигналов в развитии «фиброзной болезни» и выявление особенностей различных подтипов TGF-бета сделали манипуляцию этими молекулами привлекательной терапевтической стратегией [55, 56]. TGF-бета1 и TGF-бета2 способствуют патологическому гипертрофическому рубцеванию in vivo на моделях животных. Тогда как TGF-бета3, напротив, усиливает физиологическое заживление ран [57-60]. Создание и изучение TGF-бета3- агонистов и TGF-бета1 и TGF-бета2 антагонистов может дать новые терапевтические инструменты с расширенной эффективностью и специфичностью.

M.W. Ferguson et al. (2009) и J. Bush et al. (2010) опубликовали результаты клинических испытаний внутрикожного введения препарата авотермин (рекомбинантный

человеческий TGF-бета3), которые свидетельствуют о его высокой эффективности в плане профилактики патологического гипертрофического рубцевания [4, 61, 62].

В марте 2009 года компания Renovo сообщила о второй фазе клинических испытаний в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании безопасности и эффективности подавления TGF-бета1 и TGF-бета2 с помощью маннозо-6-фосфата (Juvidex) при местном и/или внутрикожном применении. Были продемонстрированы статистически значимые различия во времени полного закрытия раны с подсаженной донорской кожей: ускорение лечения в пользу Juvidex [4].

Есть основания предполагать потенциальную эффективность для профилактики образования аномальных рубцов препаратов других цитокинов – интерферонов (ИФН), известных не только своим противовирусным действием, но антипролиферативными свойствами. Установлено, что ИФН, особенно ИФН-альфа2b, уменьшает синтез коллагенов типа I и III [63, 64], тормозит рост новообразований и уменьшает рост фиброзных опухолей кожи прямо или опосредованно, противодействуя эффектам TGF-бета1,2 и гистамина [65]. Систематическое назначение ИФН-альфа2b сильно обожженным пациентам приводило к улучшению клинического состояния гипертрофических рубцов [66]. Инъекции ИФН-альфа2b в пораженную ткань в 50% случаев уменьшали размера келоида за 9 дней и, таким образом, были намного эффективнее, чем инъекции в пораженные участки кортикостероида [65]. Ограничением данного способа лечения патологических рубцов является неблагоприятные эффекты, обычные для системной ИФН-терапии, включая гриппоподобный синдром и боль при инъекции [63]. И хотя применение ИФН, рекомбинантного TGF-бета3 являются дорогостоящими формами терапии, они остаются многообещающими терапевтическими подходами к лечение аномальных рубцов [4].

Значительно более доступным могло бы стать использование препаратов индукторов интерферона (ИИФН). Подавляющее большинство ИИФН созданы отечественными учеными, но никогда не изучались и не использовались с целью модификации кожных фиброзных образований. Вместе с тем имеются сообщения о положительном влиянии зарубежного препарата ИИФН – Imiquimod (5% крем) на скорость рецидива келоида в послеоперационном периоде [4, 67, 68]. Этот препарат при нанесении на кожу способен увеличивать выработку противовирусных и противоопухолевых цитокинов – ИФН-альфа и фактора некроза опухолей и одобрен для лечения остроконечных кондилом, контагиозного моллюска, старческого кератоза и поверхностных базарно-клеточных карцином.

Представляет интерес изучение противорубцового действия других индукторов ИФН, арсенал которых в нашей стране значительно больше, чем за рубежом: тиролон, интринол, меглумина акридонацетат (циклоферон), неовир, ридостин и др.

Заключение. Образование рубцов как следствие хирургических вмешательств или травм трудно предсказуемо. И врачи, и их пациенты очень обеспокоены появлением даже малейших рубцов и высоко ценят малейшее клиническое уменьшение рубцов. Несмотря на большое количество различных исследований, проведенных in vivo и in vitro, на сегодняшний день информация о точных причинах гипертрофических рубцов и келоидных образований очень ограниченна. Знание клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие этих фиброзных новообразований, остается относительно слабым, в том числе из-за отсутствия репрезентативных и хорошо узнаваемых животных моделей человеческих гипертрофических рубцов. Фиброзную ткань для изучения обычно получают при ревизии рубцов у людей месяцы спустя после того, как шрамы уже развились. Таким образом, ранние изменения в механизмах восстановления, которые могут привести к развитию гипертрофических рубцов, могут быть упущены.

Существующие профилактические и терапевтические стратегии включают компрессионную терапию, покрытие силиконовым гелем, криохирургию, облучение, лазерную терапию, ультрафонофорез, внутритканевое введение глюкокортикоидов,

ИФН, 5-фторурацила, блеомицина, верапамила, хирургическое иссечение, а так же средства местного действия. Эффективность многих из этих способов лечения была доказана в ходе широкого использования, но некоторые нуждаются в проверке правильно организованными проспективными исследованиями с адекватными контрольными группами.

Разрабатываемые новые способы фармакопрофилактики и терапии пациентов с предрасположенностью к образованию гипертрофических рубцов должны быть нацелены на раннее вмешательство, направленное на модуляцию функций отдельных типов клеток, воспалительных метаболитов, цитокинов и сигнальных рецепторов. Представляет интерес создание комбинаций лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия и позволяющих как ускорять заживление ран, так и подавлять гиперпродукцию внеклеточного матрикса. Очевидно, нуждаются в совершенствовании способы местной доставки лекарственных средств в ткани, поскольку внутрирубцовые инъекции (наиболее распространенный способ) чрезвычайно болезненны, а фонофорез способствует усложнению и удорожанию процедуры лечения.

Обнадеживающие результаты, полученные с использованием препаратов цитокинов (ИФН, человеческого рекомбинантного TGF-бета3) и средств, изменяющих их продукцию или активность (индукторы ИФН, маннозо-6-фосфат - анти-TGF-бета1 и бета2, глюкокортикоиды, верапамил, флавоноиды, ретиноиды, токоферолы и др.), свидетельствуют о перспективности их использования в дальнейших научных исследованиях по совершенствованию фармакопрофилактики трудно поддающихся лечению фиброзных поражений кожи.

Литература

1. Hawkin,s H. K. Pathophysiology of the burn scar / H. K. Hawkins // Total Burn Care / ed. D. N. Herndon. – Philadeiphia : Saunders Elsevier, 2007. – P. 608-619.

2. Murray, J. C. Keloids and hypertrophic scars / J. C. Murray // Clin. Dermatolol. – 1994. – Vol. 12, № 1. – P. 27-37.

3. Keloid pathogenesis and treatment / A. Al-Attar [et al.] // Plast. Reconst. Surg. – 2006. – Vol. 117, № 1. – P. 286-300.

4. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies / G.G. Gauglitz [et al.] // Mol. Med. – 2011.- Vol.17, № 1-2.- P. 113-125.

5. Wheeland, R. G. Keloids and hypertrophic scars / R. G. Wheeland // Cutaneous Medicine and Surgery / ed. K. A. Arndt [et al.]. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 1996. – P. 900-905.

6. Oluwasanmi, J. O. Keloids in the African / J. O. Oluwasanmi // Clin. Plast. Surg. – 1974. – Vol. 1, № 1. – P. 179-195.

7. Moustafa, M. F. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth: case report / M. F. Moustafa, M. A. Abdel-Fattah, D. C. Abdel-Fattah // Plast. Reconstr. Surg. – 1975. – Vol. 56, № 4. – P. 450-453.

8. Hypertrophic burn scars: analysis of variables / E. A. Deitch [et al.] // J. Trauma. – 1983. – Vol. 23, № 10. – P. 895-898.

9. Lewis, W. H. Hypertrophic scar: a genetic hypothesis / W. H. Lewis, K. K. Sun // Burns. – 1900. – Vol. 16, № 3. – P. 176-178.

10. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review / F. B. Niessen [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 1999. – Vol. 104, № 5. – P. 1435-1458.

11. Murray, C. J. Keloids and excessive dermal scarring / C. J. Murray, S. R. Pinnel // Wound-healing, Biochemical and Clinical Aspects / ed. I. K. Cohen, R. F. Diegelmann, W. J. Lindblad. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 1992. – P. 500-509.

12. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars / A. Bayat [et al.] // Br. J. Plast. Surg. – 2005. – Vol.58. – P. 28-37.

13. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11 / Marneros AG [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2004. – Vol. 122. – P. 1126-1132.

14. Increased androgen binding in keloids: a preliminary communication / L.C.Ford [et al.] // (1983) J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1983. – Vol. 9. – P. 545-547.

15. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation / H.P. Schierle, D. Scholz, G. Lemperle // Plast. Reconstr.Surg. – 1997. – Vol. 100. – P. 390-396.

16. Placik, O.J. Immunologic associations of keloids/ O.J. Placik, V.L. Jr.Lewis // Surg. Gynecol. Obstet. – 1992. – Vol. 175. – P. 185-193.

17. Smith, C.J. The possible role of mast cells (allergy) in the production of keloid and hypertrophic scarring / C.J. Smith, J.C. Smith, M.C. Finn // J. Burn Care Rehabil. – 1987. – Vol. 8. – P. 126-131.

18. Ramakrishnan, K.M. Study of 1,000 patients with keloids in South India / K.M. Ramakrishnan, K.P. Thomas, C.R. Sundararajan // Plast. Reconstr. Surg. – 1974 – Vol. 53. – P. 276-280.

19. Абаев, Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К.Абаев. – Ростов н/Д : Феникс, 2006. – 427 с.

20. Slemp, A.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A.E.Slemp, R.E.Kirschner // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – Vol. 18. – P. 396-402.

21. Галлямова, Ю.А. Гипертрофические и келоидные рубцы / Ю.А. Галлямова, З.З. Кардашова // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.lvrach.ru/2009/10/10860691. – [Дата обращения: 10.02.2012.]

22. International clinical recommendations on scar management / T. A. Mustoe [et al.] // Plast. Reconst. Surg. – 2002. – Vol. 110, № 2. – Vol. 560-571.

23. Durani, P. Levels of evidence for the treatment of keloid disease / P. Durani, A. Bayat // J. Plast. Reconst. Aesthet. Surg. – 2008. – Vol. 61, № 1. – P. 4-17.

24. Keloid excision and recurrence prophylaxis via intradermal interferon-gamma injections: a pilot study / B.J. Broker [et al.] // Laryngoscop. – 1996. – Vol. 106. – P. 1497-1501.

25. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b / S.P. Davison [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 117. – P. 247-252.

26. Berman, B. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections / B. Berman, F. Flores // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37. – P. 755-757.

27. The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision / R.S.Uppal [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol. 108. – P. 1218-1224.

28. Berman, B. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids / B. Berman, J. Kaufman // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47 (Suppl. 4). – P. 209-.211.

29. Martin-Garcia, R.F. Postsurgical use of imiquimod 5% cream in the prevention of earlobe keloid recurrences: results of an open-label, pilot study / R.F. Martin-Garcia, A.C. Busquets // Dermatol. Surg. – 2005. – Vol. 31 – P. 1394-1398.

30. Курганская, И.Г. Восстановительные технологии ремоделирования келоидных рубцов кожи / И.Г.Курганская, С.В.Ключарева // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – №2. – С. 43-47.

31. Mutalik, S. Treatment of keloids and hypertrophic scars / S.Mutalik // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2005. – Vol. 71. – P. 3-8.

32. Atiyeh, B. S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods / B. S. Atiyeh // Aesthetic. Plast. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 468-494.

33. Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars / P. S. Baur [et al.] // J. Trauma. – 1976. – Vol. 16, № 12. – P. 958-967.

34. Macintyre, L. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars a review of the problems associated with their use / L. Macintyre, M. Baird // Burns. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 10-15.

35. Kelly, A. P. Medical and surgical therapies for keloids / A. P. Kelly // Dermatol. Ther. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 212-218.

36. In vitro mechanical compressions induces apoptosis and regulates cytokines release in hypertrophic scars / F. Reno [et al.] // Wound Repair Regan. – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 331-336.

37. Sawada, Y. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids / Y. Sawada, K. Sone // Br. J. Plast. Surg. – 1992. – Vol. 45, № 8. – P. 599-603.

38. Fulton, J.E., Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars / J.E. Fulton // Dermatol. Surg. – 1995.- Vol.21.- P.947–51.

39. Reish, R. G. Scar treatments: preclinical and clinical studies / R. G. Reish, E. Eriksson // J. Am. Coll. Surg. – 2008. – Vol. 206, № 4. – P. 719-730.

40. Quercetin inhibits fibronectin production by keloid-derived fibroblasts. Implication for the treatment of excessive scars / T. T. Phan [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 192-194.

42. Jackson, B. A. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars / B. A. Jackson, A. J. Shelton // Dermatol. Surg. – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 267-269.

42. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blinded study / V.Q.Chung [et al.] // Dermatol. Surg. – 2006. – Vol. 32. – P. 193-197.

43. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany / J.Beuth [et al.] // In Vivo. – 2006. – Vol. 20. – P. 277-283.

44. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial / W.S. Ho [et al.] // Dermatol. Surg. – 2006. – Vol. 32. – P. 891-896.

45. MacKay, D.J. Nutritional support for wound healing / D.J. MacKay, A.L. Miller // Alternative Medicine Review. – 2003 (Nov). – Vol. 8 (4). – P. 359-377.

46. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions / N. Zampieri [et al.]. // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – September 2010. – V. 63. – Issue 9. – P. 1474-1478.

47. Lawrence, W. T. Treatment of earlobe keloids with surgery plus adjuvant intralesional verapamil and pressure earrings / W. T. Lawrence // Ann. Plast. Surg. – 1996. – Vol. 37, № 2. – P. 167-169.

48. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil / F. D'Andrea [et al.] // Dermatology. – 2002. – Vol. 204, № 1. – P. 60-62.

49. Copcu, E. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid / E. Copcu, N. Sivrioglu, Y. Oztan // J. Burn Care Rehabil. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 1-7.

50. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами / А.А.Ковалевский и др. // Бюлл.сибирсокй медицины. – 2008. – № 4. – С.69-77.

51. Lee, R.C. Calcium antagonists retard extracellular matrix production connective tissue equivalent / R.C. Lee, J. Ping // J. Surg Res. – 1990. – № 49. – P. 463-466.

52. Doong, H. Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and human dermal fibroblasts / H. Doong, S. Dissanayake, T.R. Gowrishankar // J. Burn Care Rehabil. – 1996. – № 17. – P. 497-514.

53. Giugliano, G. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts / G. Giugliano, D. Pasquali, A. Notaro // J. Plast Surg. – 2003. – № 56. – P. 804-809.

54. Скальский, С.В. Влияние верапамила на продукцию прововоспалительных цитокинов перитональными мононуклеарами / С. В. Скальский // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 33-35

55. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: Effects of interferon alpha-2b / E.E. Tredget [et al.] // Plast. Reconstr.Surg. – 1998. – Vol. 102. – P. 1317-1328.

56. Border, W. A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosi / W.A.Border, N.A. Noble// N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331.– P. 1286-1292.

57. Shah, M. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta / M. Shah, D.M. Foreman, M.W. Ferguson // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 213-214.

58. Shah, M. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents / M.Shah, D.M.Foreman, M.W. Ferguson // J. Cell Sci. – 1994. – Vol. 107. – P. 1137-1157.

59. Shah, M. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring / M.Shah, D.M.Foreman, M.W. Ferguson // J. Cell Sci.- 1995. – Vol. 108. – P. 985-1002.

60. Transforming growth factor beta3 promotes fascial wound healing in a new animal model / J. W.Tyrone [et al.] // Arch. Surg. – 2000. – Vol. 135. – P. 1154-1159.

61. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies / Ferguson M.W. [et al.] (2009)// Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1264-1274.

62. Therapies with emerging evidence efficacy: avotermin for the improvement of scarring / Bush J, et al. (2010) // Dermatol. Res. Pract. – 2010. – P. 609-613.

63. Leventhal, D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature / D. Leventhal, M. Furr, D. Reiter// Arch. Facial. Plast. Surg. – 2006. – Vol. 8. – P. 362-368.

64. Jimenez, S.A.Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons / S.A.Jimenez, B.Freundlich, J.Rosenbloom // J. Clin. Invest.- 1984.- Vol.74.- P.1112–1116.

65. Berman, B. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro / B. Berman, M.R. Duncan // J. Am. Acad. Dermatol. – 1989. – Vol. 21. – P. 694-702.

66. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-2b / Tredget EE, et al. (1998) // Plast.Reconstr. Surg. – 1998. – Vol. 102. – P. 1317-1330.

67. Berman, B. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids / B.Berman, J.Kaufman // J. Am.Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – P. 209-211.

68. Scar management after breast surgery: preliminary results of a prospective, randomized, and double-blind clinical study with aldara cream 5% (imiquimod) / A. Prado [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 966-972.

PREREQUISITES TOWARDS IMPROVEMENT OF PHARMACO-PROPHYLAXIS OF HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS

U.U. ZHIDKOVA
N.A. PENYEVSKAYA
E.F. STEPANOVA

[1] ***Omsk state medical academy***

[2] ***Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy***

E-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru.

A review of the literature on keloid scars is made. The survey, based on analysis of current concepts of the pathogenesis of hypertrophic and keloid scars, discusses the ways of improving their farmakoprophylaxis. It is interesting to create combinations of drugs with different mechanisms of action and allow both to accelerate wound healing, and inhibit the hyperproduction of extracellular matrix. There is a need to improve methods of local drug delivery to the tissues, because the most common intraruminal injections are extremely painful, and phonophoresis facilitates the procedure of more complicated and expensive treatment.

Key words: hypertrophic and keloidny hems, prevention, treatment

УДК 615.454.1:615.014.22:615.12

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Т.Г. ЯРНЫХ
О.А. ГАРКАВЦЕВА

Национальный фармацевтический университет, Украина, г. Харьков

e-mail: olynka22@rambler.ru

В статье представлен анализ ассортимента мазевых основ в историческом аспекте, проведенный с целью обоснования необходимости создания новых основ для мягких лекарственных средств экстемпорального приготовления. Для удобства проведения анализа выделено несколько периодов, характеризующихся определенными тенденциями использования основ. Показано, что, несмотря на достаточно широкий ассортимент мазевых основ, в настоящее время в условиях аптек при приготовлении мазей используют преимущественно вазелин. Это связано с отсутствием экспериментальных данных относительно биофармацевтических и физико-химических характеристик основ в комбинации с различными ингредиентами прописей мазей. С учетом современных требований Надлежащей аптечной практики показана необходимость расширения ассортимента экстемпоральных носителей для аптечной практики.

Ключевые слова: мазевые основы, мази, ассортимент, анализ.

На сегодняшний день очень четко прослеживается тенденция к расширению ассортимента мягких лекарственных средств (МЛС) на фармацевтическом рынке Украины. Однако, несмотря на большое количество мазей промышленного производства, свою актуальность не утрачивает их аптечное приготовление [1, 4, 7].

Известно, что наряду с активным влиянием действующих веществ на фармакологическое действие мази, вспомогательные вещества, то есть мазевая основа, обеспечивают стабильность препарата, его качество и необходимые биофармацевтические и фармакотерапевтические характеристики. Именно поэтому необходимо обращать внимание на правильный выбор мазевой основы. В данном аспекте актуальную значимость приобретают научные исследования по экспериментальному обоснованию выбора основы для экстемпоральных мазей, т. к. на сегодняшний день в аптеках, к сожалению, существует недостаточное количество новых, более рациональных с технологической и биофармацевтической точки зрения экстемпоральных мазевых основ [1, 3, 4, 6].

С целью обоснования необходимости создания новых основ для МЛС экстемпорального приготовления нами был проведен анализ ассортимента мазевых основ в историческом аспекте. Для удобства проведения данного анализа можно выделить несколько периодов, характеризующихся определенными тенденциями использования основ для мазей.

Первый период (начало XIX ст. – 1875 г.) рассматривается, как время преимущественного использования жировых основ. В аптечной практике в качестве носителей мазей использовали разные виды сала (свиное, баранье, бычье), масло коровье, жир китовый, различные растительные масла (оливковое, миндальное, кукурузное, кокосовое, лавровое и др.), белый и желтый воск, спермацет.

В данный период активно изучались указанные жировые основы с целью расширения их ассортимента. Так, в 1813 г. М. Шеврель открыл глицерин – основную составную часть жиров. П. Петелье в 1839 г. доказал, что жиры являются сложными эфирами глицерина. Также было установлено, что жировые основы способствуют более легкому проникновению лекарственных веществ через эпидермис кожи.

Широкое использование указанных основ обусловило выявление и их недостатков, прежде всего, микробиологической и химической неустойчивости. Было установлено, что под влиянием света и воздуха данные основы изменяют свои органолептические свойства и приобретают склонность к прогорканию, вследствие чего могут оказывать раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки.

Учитывая нестабильность жировых основ, ученые пытались повысить их устойчивость. С данной целью к 50 весовым частям свиного жира добавляли 1 весовую часть смолы бензойной при нагревании на водяной бане в течение 2 часов при постоянном перемешивании с последующим процеживанием через полотно. Стабилизирующее действие смолы в этом случае было обусловлено наличием в ее составе конферилбензоата.

Важное влияние на развитие мазевых основ оказало открытие бруклинским химиком Р. Чезбро нового вещества, которое он нашел случайно при разработке нефтяного месторождения. Данное вещество без названия постоянно налипало на бурильные трубы. После проведения ряда исследований он выделил вещество, имеющее ранозаживляющее действие. Таким образом, Чезбро запатентовал и начал производство вазелина, который очень быстро приобрел популярность и стал практически незаменимым. Он использовался в разных сферах жизни и в 1875 г. был введен в аптечную практику в качестве мазевой основы [19, 24, 30].

С этого момента можно начать отсчет второго периода развития экстемпоральных мазевых основ (1875-1882 гг.) – открытие и использование углеводных носителей мазей. В этот период в Российскую фармакопею IV издания впервые были внесены статьи на такие мазевые основы, как твердый и жидкий парафин. Указанные основы имели ряд преимуществ по сравнению с жировыми. Их использование позволило повысить микробиологическую и химическую стабильность МЛС, но, к сожалению, данные основы не были лишены и определенных недостатков. Выяснилось, что они могут приводить к сенсибилизации организма, а также влиять на скорость проникновения лекарственного вещества сквозь кожу [19].

С 1882 г. начинается третий период (1882–1907 гг.) развития мазевых основ. В это время в качестве носителя разных МЛС начали использовать ланолин. Данное нововведение можно расценивать, как хорошо забытое старое, поскольку шерстной жир использовался издавна. В некоторых рукописях он упоминается под названием «эзип». Его получали при кипячении немытой шерсти и использовали в качестве смягчающего средства, а также для лечения ран, но недолго.

Благодаря исследованиям проф. О. Либрайха ланолин снова занял свое место среди ассортимента экстемпоральных мазевых основ, хотя и претерпел некоторые изменения по его усовершенствованию. Несомненным преимуществом ланолина перед другими основами является то, что он способен эмульгировать водные растворы, но, к сожалению, иногда вызывает развитие аллергических реакций.

Несмотря на то, что введение ланолина в аптечную практику можно считать шагом назад, в дальнейшем именно этот шаг стал толчком в открытии и развитии эмульсионных и абсорбционных мазевых основ [19, 21, 30].

1907 г. можно отметить как точку отсчета следующего периода (1907–1939 гг.), характеризующегося началом введения в практику работы аптек дифильных основ. В этом году был предложен эуцерин, представляющий собой смесь масла парафинового и воды в равных частях, которая стабилизируется 5% раствором оксихолестерина. Также была введена в аптечную практику основа аквафор – эмульсия воды в сплаве вазелина и животных стероидов.

Несколько позднее была предложена еще одна мазевая основа под названием резорбин, имеющая дифильный характер и содержащая ланолин безводный, воск белый, масло миндальное, мыло медицинское и 33% раствор желатина.

В наше время мазевые основы модифицированного состава используются преимущественно в производстве косметической продукции, в частности кремов для лица и тела.

Также в этот период ограниченно использовали некоторые мази в качестве основ, например, казеиновую и глицериновую. Использование этих мазей в качестве носителей обусловило их тщательное изучение. В ходе исследований было доказано, что эмульсионные основы наиболее отвечают требованиям, предъявляемым к мазевым основам [11, 19, 24, 30].

Следующий период (1939–1950 гг.) развития экстемпоральных мазевых основ охватывает достаточно небольшой временной промежуток, но является очень важным. В это

время отмечается активный поиск новых носителей МЛС. Он был связан с дефицитом на заводах и в аптеках животных и растительных жиров, ланолина и вазелина, причиной которого была Великая Отечественная война. В этот период была разработана мазевая основа, которую готовили сплавлением китового жира с парафином и воском. Ее использовали для приготовления серной, цинковой и некоторых других мазей [20].

В период с 1941–1947 гг. сотрудниками ЦАНИИ (Центральный аналитический научно-исследовательский институт) был разработан эмульгатор № 1, который представляет собой смесь цинковых мыл. Он использовался для приготовления мазевой основы, содержащей масло минеральное, эмульгатор № 1 и воду очищенную в соотношении 20:5:100. Данный носитель использовался для приготовления серной, цинковой и ихтиоловой мазей. Кроме этого, также был разработан эмульгатор ЦАНИИ № 3 (смесь кальциевых смоляных мыл) и носитель для мазей на его основе.

В качестве эмульгаторов также использовали дигликольстеарил, петролатум и окисные мыла. Была предложена высыхающая липофильно-гидрофильная основа, состоящая из 250 г талька, 175 г крахмала, 150 г глицерина, 60 г вазелина, 50 г масла подсолнечного, 400 мл воды дистиллированной, 20 г желатина технического и 15 г кислоты борной. Мази, приготовленные на этой основе, не требовали дополнительного наложения медицинских повязок.

Также в этот период А.М. Халецким и Л.Н. Федоровой была предложена фитостериновая основа. Но сам метод получения фитостерина был предложен еще в 1938 г. Ф.Г. Солодким. Фитостерин представлял собой белый или слегка желтоватый порошок, жирный на ощупь. Важная его особенность заключается в том, что он является сильным водопоглощающим веществом. Именно благодаря этому основа на базе фитостерина содержит в своем составе до 85% воды. С использованием указанного носителя готовили цинковую, ртутную и другие мази [20, 30].

Период Великой Отечественной войны также характеризовался первыми попытками проведения биофармацевтических исследований. Так, в 1942 г. А.А. Цофина подняла вопрос о необходимости исследования влияния природы мазевой основы на скорость высвобождения из нее лекарственных веществ. Она предположила, что, изменяя мазевую основу, можно регулировать процесс резорбции действующих веществ. Над этим вопросом также работали сотрудники ЦАНИИ, в 1945 г. они изучали характер действия лекарственного вещества в зависимости от его нахождения в различных фазах эмульсионных основ.

Следующий исторический период (1950–1975 гг.) развития мазевых основ характеризуется разработкой новых носителей и продолжением биофармацевтических исследований. В это время была разработана четкая классификация основ МЛС. Классификационным критерием послужила их способность к взаимодействию с водой, в связи с чем было предложено разделить все основы для мазей на гидрофильные, гидрофобные и дифильные.

В конце XX столетия интенсивно разрабатывались новые мазевые основы [2, 5, 12, 13, 22]. Большинство из них были предложены в процессе выполнения диссертационных исследований (см. табл.).

Таблица

Мазевые основы, разработанные в конце XX ст.

Тип основы	Год	Автор разработки	Название разработки
1	2	3	4
Гидрофобные основы	1965	М.Т. Алюшин (О.И. Белова)	Полиорганосилоксановые жидкости как компоненты основ для мазей
	1973	М. М Астраханова	Аэросил как составная часть некоторых мазей и линиментов
	1975	Н.Ф. Кононихина О.В. Чуйко Е.М. Чуйко	Сплавы, которые содержат в разных соотношениях воск, масло подсолнечное, ланолин, спермацет, масло какао, парафин для приготовления мазей в виде карандашей
Гидрофильные основы	1957	М.Х. Глузман Б.И. Дашевская	Полиэтиленоксиды как основы для мазей и их компонентов

Окончание табл.

1	2	3	4
	1969	Л.А. Андреева	Гель агароида
	1972	О.И. Ряпосова (Б.В. Назаров)	Гели метилцеллюлозы, как основы для мазей и гидрофилизирующих компонентов основ
	1972	М. Жакова, А. Лехан, Д.П. Сало	Гели глинистых минералов, как основ для мазей. Сухие смеси бентонитов с лекарственными веществами – полуфабрикаты для приготовления мазей
	1973	Р.М. Чукурова (В.М. Грецкий)	Растворы олигоэфиров (эфиры многоатомных спиртов и многоосновных кислот)
	1974	О.І. Ряпосова О.Н. Устюжанина	Гель поливинилового спирта.
Липофильно-гидрофильные основы	1961	Е.М. Кутумова	Консистентная эмульсия, которая содержит вазелин, эмульгатор Т-2, воду очищенную
	1966	М.Х. Глузман Г.С. Башура	Эмульсионная основа, которая содержит масло вазелиновое, полиоксил-40-стеарат (или твин-80), высокомолекулярные спирты кашалотового жира, полиэтиленоксид 400, нипагин, нипазол, воду
	1969	Г.П. Грядунова (А.С. Прозоровский)	Эмульсионная основа, которая содержит сплавы вазелина с магния олеатом и эмульсионными восками
	1971	Ш.А. Иктисамов (Ю.А. Благовидова)	Эмульсионная основа, которая содержит масло подсолнечное, гидрогенизат подсолнечный, масло вазелиновое, вазелин, диэтиленгликоль стеарат и натрий лаурилсульфат
	1972	В.В. Василенко, В.М. Грецкий	Эмульсионные основы, которые содержат гидрогенизат подсолнечный, пентол, сорбитанолеат, глицерин, воду очищенную
	1973	В.Н. Ли (М.Т. Алюшин)	Абсорбционная основа, которая содержит гидролин и эсилон-аэросильную основу
	1973	В.І. Трухина Н.Г. Шубенкин В.М. Грецкий	Основы для ректальных мазей, которые содержат сплавы гидрогенизатов хлопкового и подсолнечного масла с жидкими растительными маслами и ПАВ
	1975	В.М. Грецкий (Ю.А. Благовидова)	Эмульсионные основы, которые содержат сплавы вазелина с пентолом или сорбитанолеатом и воду
	1975	А.Г. Грязина (Л.А. Андреева М.Х. Глузман)	Эмульсионные основы, которые содержат вазелин, сплавы вазелина с маслом подсолнечным, оксиэтилированные алифатические спирты

В общем, этот период можно характеризовать как период поиска идеальной мазевой основы.

Необходимо отметить, что в этом направлении были сделаны определенные успехи, т. к. новые основы имели ряд преимуществ. Так, преимуществом полиэтиленоксидных (ПЭО) основ является достаточно высокая способность растворять большое количество лекарственных веществ. Кроме того, они сами хорошо растворяются в воде, чем обеспечивают хороший контакт введенных в их состав субстанций с кожей, слизистыми оболочками и раневыми поверхностями, что значительно повышает их всасываемость. Указанные основы легко смываются, могут храниться в течение длительного времени. ПЭО основы входят в состав рецептуры многих МЛС, среди которых прежде всего необходимо отметить такие мази, как «Левосин» и «Левомеколь» (разработанные при участии проф. И.М. Перцева, проф. Д.И. Дмитриевского и др.), которые на сегодняшний день успешно используются в лечении инфицированных ран [16, 25].

Относительно эсилон-аэросильной основы важно то, что она является химически стабильной, не расслаивается в процессе хранения. Разработанные гидрофильные

основы неограниченно смешиваются с водой, а эмульсионные – обеспечивают повышенную резорбцию лекарственных веществ. Все это привело к внесению изменений в Государственные Фармакопеи СССР IX и X издания (впервые к перечню мазевых основ были введены полиэтиленоксиды, бентонитовые глины, эмульсионные основы, эфиры целлюлозы, фитостерины) [9-13, 18, 22].

Что касается биофармацевтических исследований того времени, прежде всего необходимо отметить роботы Д.П. Сало с учениками. Он со своей исследовательской группой изучил влияние более чем 26 основ, 8 жидких добавок и 5 ПАВ на процесс резорбции 9 антибиотиков. Было установлено, что ни одна предложенная основа не отвечала требованиям для всех исследуемых веществ, поэтому ее подбор необходимо осуществлять индивидуально [19, 27].

В.Д. Пономарев с соавторами доказал, что фармакологический эффект цинковой мази зависит от способа введения цинка оксида в основу. В ходе исследований он установил, что наиболее эффективной является мазь, в которую цинк оксид вводится по типу суспензии. Также им была подобрана оптимальная основа для этой мази – смесь 70% вазелина и 30% ланолина [17].

Переходя к анализу следующего исторического периода в использовании мазевых основ (1975 г. – наше время), необходимо отметить, что он, в отличие от других, не начался с переломного момента или какого-либо открытия. Этот период характеризуется продолжением предыдущего, но уже на новом, высшем уровне. Появление новых технологий позволило начать проведение новых исследований, которые стали более информативными. Все это привело и к расширению биофармацевтических исследований.

Необходимо отметить и то, что уже полученные и накопленные знания не были забыты и с успехом использовались в дальнейшей работе [6, 8, 23, 26, 28].

В это время достаточно широко используется предложенная ранее классификация мазевых основ по характеру их взаимодействия с водой. В аптечной практике при приготовлении мазей используют липофильные основы – жировые, углеводные, силиконовые, гидрофильные – крахмально-глицериновые, коллагеновые, полиэтиленоксидные, фитостериновые. Среди дифильных наиболее часто используют ланолин и эмульсионные основы, содержащие различные комбинации вспомогательных веществ с эмульгаторами [14, 15].

Приобретенные теоретические знания о практическом использовании разных мазевых носителей и МЛС на их основе в 2003 г. были обобщены и изложены в монографии «Фармацевтические и биологические аспекты мазей» авторов И.М. Перцева, А.М. Котенко, В.И. Чуешова и О.Л. Халеевой [29].

Несмотря на то, что ассортимент рассмотренных мазевых основ достаточно разнообразен, в наше время в условиях аптек при приготовлении МЛС используют преимущественно вазелин. Это связано с отсутствием экспериментальных данных относительно биофармацевтических и физико-химических характеристик основ в комбинации с различными ингредиентами существующих экстемпоральных прописей мазей. С учетом современных требований Надлежащей аптечной практики необходимо постоянно расширять ассортимент экстемпоральных носителей для аптечной практики.

На сегодняшний день сотрудниками кафедры технологии лекарств Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина) были проанализированы официнальные прописи мазевых основ, внесенные в USP Pharmacists' Pharmacopeia и Formularium Nederlandse Apothekers [32, 33]. На основании изучения различных прописей носителей для приготовления МЛС в аптечной практике были разработаны состав и технология приготовления экстемпоральной гидрофобной мазевой основы, а также предложены методики проведения ее контроля качества [31]. Исследования в данном направлении продолжаются.

Литература

1. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И.М. Перцев, С.А. Гуторов, Е.Л. Халеева и др. // Провизор. – 2002. – № 2. – С. 14-16.

2. Астраханова, М.М. Изучение возможности применения аэросила в качестве компонента некоторых мазей и линиментов : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М.М. Астраханова. – М., 1973.

3. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – № 1. – С. 24-26.

4. Безуглая, Е.П. Биофармацевтические аспекты создания мягких лекарственных средств для дерматологии / Е.П. Безуглая // Журн. дерматол. и венерол. – 1997. – № 2(4). – С. 37-39.

5. Василенко, В.В. Приготовление мазей с растительными хинонами на новых эмульсионных основах и их исследование / В.В. Василенко. – М., 1972.

6. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: метод. рек. / за ред. О.І. Тихонова, Т.Г. Ярних. – 2-е вид. – К. : М-во охорони здоров'я України, 2005. – 98 с.

7. Виробництво лікарських засобів в аптеках. Проекти документів PIC/S // АПТЕКА. – 2003. – № 11(382). – С. 81-84.

8. Гаркавцева, О.А. Удосконалення технології екстемпоральних мазей / О.А. Гаркавцева, Н.В. Романенко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. науково-практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 23-24 квітня 2009 р. – Х. : НФаУ, 2009. – С. 151.

9. Государственная фармакопея СССР / IX изд. – М. : Медицина, 1961. – С. 608-610.

10. Государственная фармакопея СССР / X изд. – М. : Медицина, 1968. – С. 285.

11. Грецкий, В.М. Эмульсионные мазевые основы с пентолом и сорбитанолеатом : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / В.М. Грецкий. – М., 1975.

12. Грядунова, Г.П. Эмульсионные мазевые основы с некоторыми эмульгаторами и методы определения их структурно-механических свойств : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Г.П. Грядунова. – М., 1969.

13. Грязина, А.Г. Изучение возможности использования оксиэтилированных алифатических спиртов как эмульгаторов в технологии лекарств : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А.Г. Грязина. – Львов, 1975.

14. Державна фармакопея України // Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х. : РІРЕГ, 2001 – 536 с.

15. Державна фармакопея України. Допов. 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.

16. Дмитриевский, Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров : дис. ... д-ра фармац. наук / Д.И. Дмитриевский. – Х., 1985.– 400 с.

17. Добротворский, А.Е. Дисперсность лекарственных веществ в суспензионных мазях и ее биофармацевтическое значение : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А.Е. Добротворский. – М., 1974.

18. Зеликсон, Ю.И. Развитие отечественной технологи мазей в третьей четверти XX века / Ю.И. Зеликсон // Фармация. – № 1. – 2001. – С. 45-47.

19. Зеликсон, Ю.И. Изготовление мазей в России в конце XVIII в. – начале XX в. / Ю.И. Зеликсон, Т.С. Кондратьева // Фармация. – № 5. – 1997. – С. 40-42.

20. Зеликсон, Ю.И. Развитие технологи мазей в первой половине XX в. / Ю.И. Зеликсон, Т.С. Кондратьева // Фармация. – № 5-6. – 2000. – С. 59-61.

21. Кальнинг, И. Комментарий к пятому изданию Российской фармакопеи и описание лекарственных средств, не вошедших в фармакопею / И. Кальнинг. – М., 1907. – С. 175.

22. Лехан, А.С. Исследование фізико-химических и реологических свойств аминоглин с целью применения их в дерматологи : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А.С. Лехан. – Харьков, 1971.

23. М'які лікарські форми: екстемпоральна рецептура: метод. рек. / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.В. Лукієнко та ін.; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : НФаУ ; Золоті сторінки, 2003. – 128 с.

24. Николаев, П.К. Аптечная технология : практическое руководство / П.К. Николаев. – М., 1915. – С. 133.

25. Перцев, И.М. Биофармацевтическое обоснование составов и технологий мази с антибактериальными и анестезирующими веществами : дис. ... д-ра фармац. наук / И.М. Перцев. – Х., 1980. – 513 с.

26. Правила виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 4-12.

27. Сало, Д.П. Применение глинистих минералов для приготовления лекарств : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Д.П. Сало. – М., 1968.

28. Фармакопейні аспекти приготування мазей «ex tempore» / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, В.М. Чушенко та ін. // Фармаком. – 2008. – № 3 – С. 47-51.

29. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : моногр. / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева; под ред. И.М. Перцева. – Х. : НФаУ ; Золотые страницы, 2003. – 288 с.

30. Шубин, С.Ф. Учебное руководство по технологии лекарственных форм. – 2-е изд. / С.Ф.Шубин. – Л., 1948.

31. Ярних, Т.Г., Гаркавцева О.А., Чушенко В.М. // Інформаційний лист № 174 «Технологія виготовлення та контроль якості в умовах аптек екстемпоральної гідрофобної мазевої основи». – Київ, 2011 – 3 с.

32. Formularium Nederlandse Apothekers. – Nederland, KNMP, 2004. – 656 s.

33. USP Pharmacists' Pharmacopeia. – II ed. – Rockville. The United State Pharmacopeial, Inc., 2008. – 1519 p.

ANALYSIS OF ASSORTMENT OF OINTMENTS' BASES

T.G. YARNYKH
O.A. GARKAVTSEVA

National pharmaceutical university

e-mail: olynka22@rambler.ru

In the article the analysis of assortment of ointments' bases is presented in a historical aspect, conducted with the purpose of ground of necessity of creation new bases for soft medicines of extemporal preparation. For convenient leadthrough of analysis a few periods are selected, characterized the certain tendencies of the use of ointments' bases. It is shown that, in spite of wide enough assortment of ointment's bases, in our time in the pharmaceutical conditions of preparation of ointments use vaseline mainly. It is related to experimental null data in relation to biopharmaceutical, physical and chemical researches of bases in combination with the different ingredients of ointments' prescriptions. Taking into account the modern requirements of Good pharmaceutical practice the necessity of expansion of assortment of extemporal ointment's bases is shown for pharmaceutical practice.

Key words: ointment's bases, ointments, assortment, analysis.

УДК 615.15

ИСТОРИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЖИДКОСТЬ КАСТЕЛЛАНИ»

К.С. ГУЗЕВ

ЗАО «Ретиноиды», Москва

e-mail: :guzev3@yandex.ru

В статье изложены результаты поиска литературных источников в области фармации и дерматологии, раскрывающие историю появления лекарственного препарата «Жидкость Кастеллани». Разработчик этого препарата А. Кастеллани – итальянский врач, патолог, бактериолог, эпидемиолог, специалист по тропическим и субтропическим болезням – незаслуженно забыт современниками. Раскрытие некоторых фактов биографии ученого и истории создания лекарственного препарата позволит воскресить имя великого ученого и повысит интерес к предмету «Фармация».

Ключевые слова: жидкость Кастеллани, дерматология, фармация.

Альдо Кастеллани (A. Castellani) – итальянский врач, патолог, бактериолог, эпидемиолог, специалист по тропическим и субтропическим болезням. Родился во Флоренции в 1874 году. Там же получил медицинское образование. Умер в 1971 году в возрасте 97 лет. Работал во многих странах Европы, Соединённых Штатах Америки, Экваториальной Африке, Юго-Восточной Азии, Индии, Китае. Среди его пациентов были Папа Пий XII, Б. Муссолини, члены итальянской королевской семьи. Из наиболее значимых научных достижений учёного можно отметить предложенный им метод адсорбции агглютининов (метод Кастеллани). Реакция применяется для изучения антигенных свойств бактерий, главным образом, кишечной группы, а также для изготовления моноспецифических сывороток. Известен синдром Кастеллани – фебрильное заболевание неясного происхождения. В 1902 г. А. Кастеллани совместно с докторами Брюсом, Дэттоном и Бейкером обнаружили возбудителя сонной болезни. В 1905 г. А . Кастеллани описал возбудителя фрамбезии, морфологически близкого к бледной спирохете [22]. В 1909 г. в материале, взятом с поверхности кожи у больной с грибковым поражением пахово-бедренной области, им был выделен возбудитель – Trichophyton rubrum, который, как выяснилось позже, является причиной развития различных по локализации микозов, объединённых термином «руброфития» [10, 17]. В 1910–1911 гг., изучив возбудителей токело, А. Кастеллани указал на грибковую природу этого заболевания. Позже было выделено несколько видов грибков, которым присвоили его имя (Endodermophyton tropicale Castellani, Endodermophyton mansoni Castellani). В 1912 г. А. Кастеллани описал геморрагический бронхоспирохетоз (бронхит Кастеллани). В 1914 г. он указал на патогенное значение токсоплазм для человека, обнаружив этих паразитов во внутренних органах у солдата, погибшего на острове Цейлон [23]. В 1916 году в разгар первой мировой войны британская армия взяла на вооружение комплексные вакцины тиф+паратиф+паратиф В+холера, которые А. Кастеллани разработал во время экспериментальной работы с профессором Крузе в Бонне в период 1899–1902 гг. В 1916 г. он описал акладиоз кожи – глубокий микоз, вызываемый плесневым грибком рода Aleurisma, характеризующийся наличием изъязвляющихся, хорошо ограниченных узлов и инфильтратов [27]. Итогом длительных исследований А. Кастеллани в области тропических заболеваний стал выход в свет «Руководства по тропическим болезням» (1912, 1937 г.), монографии «Болезни Африки» (1947 г.) и учебника по тропической дерматологии (1952 г.). Работая в Ливии в 1940–1942 гг., А. Кастеллани выделил новую нозологическую единицу, вызывающую тропикалоидную язву. В дальнейшем им было доказано, что возбудителем язвы является Micrococcus mycetoides, получивший также название Castellani [22]. Не без основания считается, что наравне с Шенлейном, Груби и Сабуро А. Кастеллани является основателем медицинской микологии как важной отрасли дерматологии и общей патологии [23]. По мнению А.Н. Родионова, А. Кастеллани внёс особый вклад в разработку классификации грибов. В этой классификации А. Кастеллани, продолжив работу французского миколога Сабуро (1864–1938), учёл не только клинические признаки дерматомикозов

и особенности морфологии возбудителей в культурах и патологическом материале, прежде всего в заражённых волосах, но значительно шире охватил проблему патогенных грибов. Это сыграло важную роль в развитии учения о дерматомикозах и явилось научной основой для создания новых, более приемлемых для клинической практики классификаций [16].

За научные достижения и вклад в практическое здравоохранение король Италии присвоил А. Кастеллани графский титул и наградила «Военным крестом», в Англии он получил титул рыцаря и командора орденов Св. Михаила и Св. Георгия. За работу во время первой мировой войны сербы удостоили его наградой «Сербский Белый Орел», французы наградили «Орденом почетного легиона», поляки – «Орденом Возрождения» [27]. А. Кастеллани был не только крупным европейским ученым, но и фигурой международного масштаба.

Особый интерес для нас А. Кастеллани представляет не только как бактериолог, но и как автор прописи лекарственного средства «Жидкость Кастеллани», давно и с успехом применяемой в нашей стране. ЗАО «Ретиноиды» выпускает этот препарат под торговым названием «Фукасептол®», и нам хотелось бы знать историю изобретения данного лекарственного средства и время начала его использования в России.

Мы поставили перед собой задачу определения времени выхода жидкости Кастеллани на российский фармацевтический рынок. К её решению мы пошли двумя путями. Первый состоял в поиске документов, подтверждающих время появления первого упоминания этого препарата в фармацевтической литературе. Второй – время появления первого упоминания этого препарата в литературе по дерматологии.

Так выглядит обратная хронология выпуска лекарственного средства жидкость Кастеллани, которую нам удалось выявить в отечественной литературе.

1. Лекарственное средство «Фукасептол» – ФСП 42-0066-0141-00 (ЗАО «Ретиноиды»).
2. Лекарственное средство «Фукорцин» – ФС 42-3469-98 (ОАО Московская фармацевтическая фабрика).
3. Справочник «Авторские мануальные прописи». Отв. Горбатенко П.В., Яковлева С.А. – М., 1993. – С. 34 [20].
4. Сборник унифицированных лекарственных прописей для врачей и фармацевтов города Москвы. – М., 1992 [19].
5. Приказ № 223 Минздрава СССР от 12.08.1991 «Об утверждении «Сборника унифицированных лекарственных прописей» (вместе со «Сборником унифицированных лекарственных прописей»). Пропись 57 [14].
6. Пропись раствора Кастеллани (Авторские прописи и готовые лекарственные средства под условными названиями. Состав и применение. – Ленинград, 1990) [1].
7. Лекарственное средство «Фукорцин» – ФС 42-2087-83.
8. Лекарственное средство «Фукорцин» – ВФС 42-844-79.
9. «О мерах по улучшению качества лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими фабриками (производствами) системы аптечных управлений». Приказ Министерства здравоохранения СССР № 77 от 10 августа 1976 [18].
10. «О медицинском обеспечении советских специалистов, командируемых за границу для оказания технического содействия» Приказ Министерства здравоохранения СССР № 101/986 от 05.11.75.
11. Раствор Кастеллани (Рецептурные прописи лекарственных форм под условными названиями. – Киров, 1963) [15].

Как видно из приведённой хронологии, вначале, вероятно, было какое-то распоряжение по аптечной службе, позволяющее готовить этот препарат в аптеке по рецепту врача. После этого региональные аптечные управления внесли эту пропись в соответствующие справочники, рекомендованные для своих аптек. Затем Министерство здравоохранения СССР одно за другим выпустило два приказа. Первый приказ касался медицинского обеспечения советских специалистов, командируемых за границу, а во втором оно рекомендовало выпуск средства на основе этой прописи на фармацевтических фабриках, сохраняя до настоящего времени возможность изготовления этого ле-

карственного средства в условиях аптек. К сожалению, нам не удалось обнаружить текст приказа МЗ «О медицинском обеспечении советских специалистов, командируемых за границу для оказания технического содействия» от 1975 г. Но, учитывая время появления этого приказа и его название, мы можем предположить, что жидкость Кастеллани в обязательном порядке входила в перечень лекарственных препаратов, входящий в аптечку отъезжающего специалиста.

Для более глубокого поиска прописи этого препарата мы обратились к Энциклопедическому словарю аптечного работника (1960) и Каталогу медицинских препаратов (1961), поскольку, по мнению составителей этих книг, они являются наиболее полными фармацевтическими справочниками того времени[24, 9]. Однако какого-либо упоминания о жидкости Кастеллани в этих трудах не обнаружили. На основании этого мы сделали вывод, что первое упоминание о лекарственном препарате, предложенном А. Кастеллани, в фармацевтической литературе относится к началу 60-х годов XX в., а в приказах Министерства здравоохранения – с середины 70-х годов.

При анализе дерматологической литературы было обнаружено следующее. В монографии И.А. Кассирского и Н.Н. Плотникова «Болезни жарких стран» (1959) имя А. Кастеллани упоминается лишь в главах, посвящённых историческим данным по открытию сонной болезни и хронического заболевания кожи – фрамбезии [8]. Однако упоминания о жидкости Кастеллани как лекарственном средстве в монографии обнаружено не было. Нет упоминания об этом препарате и в трудах П.И. Кашкина «Дерматомикозы. Этиология, лабораторная диагностика и эпидемиология» (1954) [6]. Однако в руководстве для врачей по дерматомикозам человека и животных (1967) фуксин как один из красителей рекомендован к применению для лечения грибковых заболеваний [7].

Не найдена информация о возможности применения жидкости Кастеллани и в «Методических материалах по лечению венерических и заразных кожных заболеваний», выпущенных в 1957 году [11]. Но вот проходит 5 лет, и в свет выходят очередные «Методические материалы по организации борьбы с кожными и венерическими болезнями» (1962). И в них профессор Н.С. Смелов рекомендует жидкость Кастеллани для лечения больных гнойничковыми заболеваниями, а профессор М.А. Розентул – для лечения экземы у детей [12].

Интересная закономерность была обнаружена в трудах выдающегося отечественного дерматолога В.Я. Арутюнова. Так, в его монографии «Гнойничковые заболевания и борьба с ними на торфяных предприятиях» (1951) для лечения фолликулитов предлагается проводить обработку участков кожи лишь 2% раствором йода и 1% раствором бриллиантового зеленого или метиленового синего [2]. Однако в более позднем труде В.Я. Арутюнова «Клиника, профилактика и лечение гнойничковых заболеваний» (1968) кроме ранее рекомендованных анилиновых красителей уже предложено использовать и жидкость Кастеллани. Более того, автор отмечает, что это лекарственное средство является активным препаратом при терапии гнойных заболеваний кожи [4].

Далее, в учебнике В.Я. Арутюнова «Кожные и венерические болезни» (1956) для лечения некоторых эпидермофитий и стафилококковых пиодермитов рекомендованы только растворы бриллиантового зеленого или метиленового синего [3]. Однако во втором издании этого учебника (1972) при вышеуказанных заболеваниях уже советуют применять жидкость Кастеллани [5]. Обращает на себя внимание тот факт, что ни в монографии этого же автора по лечению гнойничковых заболеваний [4], ни в учебнике 1972 года [5] детальной расшифровки состава препарата не дано, хотя многократно приводятся прописи цинковой мази и пасты, салициловых мазей, мазей с нафталанской нефтью и других препаратов.

Создаётся впечатление, что к 70-м годам XX в. состав жидкости Кастеллани был известен дерматологам и в расшифровке не нуждался, хотя каких-либо статей по этому вопросу в специальных журналах по фармации и дерматовенерологии нами обнаружено не было. Об этом свидетельствует тот факт, что в «Методических материалах по диагностике, клинике, лечению и профилактике кожных и венерических заболеваний» (1974) жидкость Кастеллани рекомендуется уже для лечения микозов стоп и кистей (проф. Н.Д. Шеклаков), экземы и нейродермита у детей (проф. А.А. Студницын), для

лечения и профилактики дерматитов (Г.М. Большакова, А.С. Беззаботнов, В.А. Самсонов) [13]. Причём в последней работе нами впервые обнаружена развернутая пропись этого препарата на латинском языке.

Таким образом, данные литературного поиска свидетельствуют, что жидкость Кастеллани была рекомендована для применения в дерматологии в начале 60-х годов XX в. и в течение последующих 10 лет быстро заняла подобающее ей место в арсенале лекарственных средств, применяемых в лечении заболеваний кожи наряду с другими анилиновыми красителями. Можно с достаточной точностью сказать, что жидкость Кастеллани в течение 60 годов стала известна как фармацевтам, так и дерматологам. Установленный факт одновременного поступления жидкости Кастеллани в аптечную сеть и в методические материалы Министерства здравоохранения СССР и РСФСР по дерматовенерологии может быть объяснён только выходом соответствующего приказа по этим министерствам.

Но что могло послужить толчком к столь быстрому внедрению этого препарата в работу врачей? Что же могло произойти в стране, что потребовало организации быстрого выпуска этого препарата? По нашему мнению, объясняется это появлением на Африканском материке независимых государств, избравших для себя социалистический путь развития. Советский Союз стал поддерживать эти молодые государства, посылая туда дипломатов, военных и строителей. Попав в условия экваториальной Африки, наши специалисты столкнулись с большим числом кожных заболеваний, которые не поддавались лечению традиционными лекарственными средствами, производимыми отечественной фармацевтической промышленностью. И тогда вспомнили о профессоре Альдо Кастеллани, предложившим для лечения тяжелых грибковых заболеваний свою универсальную смесь антисептиков, которая хорошо зарекомендовала себя в зарубежных экспедициях. Подобную точку зрения высказывает и К.Н. Суворова, работавшая в 1959–1961 годах в Йемене [21].

На следующем этапе нам необходимо установить, когда же сам А. Кастеллани разработал и предложил рецепт этого препарата. Первое, с чем нам пришлось столкнуться, – то, что в Советском Союзе труды профессора А. Кастеллани никогда не публиковались. Поэтому в найденных и процитированных источниках, в которых упоминается имя итальянского ученого, об истории создания и применения жидкости Кастеллани не было никаких сведений. Ответить на поставленный вопрос сможет только сам Альдо Кастеллани. Мы обратились к его автобиографической книге Doctor in Mani Lands, к главе, описывающей его жизнь до 1960 г. (Castellani A., 1960) [26]. В разделе, касающемся его жизни на острове Цейлон в период с 1903 по 1915 гг., он пишет: «Лечение тяжелого заболевания токело, сопровождающегося шелушением, очень затруднено, но замечено, что фуксиновая краска, представленная мною несколько лет назад, даёт лучшие результаты, несмотря на то, что лечение занимает многие месяцы» (стр. 89). Каких бы то ни было дополнительных сведений или пояснений тщательный анализ текста монографии А. Кастеллани нам не дал. Однако в работе Kasuke Ito (1971), вышедшей сразу после смерти А. Кастеллани, указывается: «Приблизительно в это время (имеется в виду период работы на о. Цейлон) Кастеллани начал исследования в области грибковых болезней кожи и микологии вообще. Хотя его сенсационные открытия в тропической медицине привлекли больше научного внимания, его работа по дерматологии дала ему известность как врачу, а краска Кастеллани, используемая для лечения определенных кожных заболеваний, применялась всюду в течение всего столетия». Перечисляя заслуги Кастеллани в медицине, Kasuke Ito так отзывается об этом препарате: «Краска фуксин Castellani широко используется в дальневосточных странах и на Тихоокеанских Островах для лечения болезни токело, на которую обычные антибиотики либо оказывают слабое действие либо вообще никак не влияют» [27].

Таким образом, состав жидкости, в дальнейшем названной именем Кастеллани, впервые был предложен им в начале XX в., в период его работы на о. Цейлон, т. е. с 1903 по 1915 гг.

Из довольно скудной оценки, данной самим Кастеллани этому препарату, можно предположить, что учёный не придавал этому лекарственному препарату особого

значения. Для него важно было изучить причины возникновения заболеваний и лишь потом искать возможности их лечения. Такое «несерьёзное» отношение к разработке лекарств можно проиллюстрировать ещё одним примером, представленным в его монографии: «Никто из губернаторов, при которых я имел честь служить на Цейлоне, серьёзно не болел, но я всегда осматривал их при малейшей жалобе, и чаще всего по причине красной тропической потницы. Известный на всём Востоке под моим именем лосьон был впервые изобретён для одного из них. Он содержит ментол, салициловую кислоту, каламин, глицерин и спирт». Судя по этим двум примерам, А. Кастеллани в большей степени был заинтересован в исследовании причин заболеваний, нежели в их лечении, хотя не практиковать, он, судя по всему, не мог, поскольку для него всегда было важно доброе к себе расположение со стороны. А. Кастеллани неоднократно имел возможность применить на практике разработанные им рецепты. Это могло произойти во время первой мировой войны, когда он работал в нескольких европейских странах и широко применял опыт, полученный в Германии и на Цейлоне. Во время Эфиопской кампании (1936 г.) А. Кастеллани как член постоянного медицинского резерва был призван в армию и по указанию Муссолини занимался ведением медицинских дел в армии, флоте и воздушных силах. В это время в его подчинении находились 178 фармацевтов. И конечно, во время Второй мировой войны. Работая в Африке, учёный непрерывно боролся с болезнями местных жителей.

Однако может существовать ещё одно объяснение такого отношения автора к своему изобретению. Оно могло использоваться им как вспомогательное средство, применяемое местно. А само заболевание лечилось другими препаратами [25].

Таким образом, обобщая результаты литературного поиска, можно с достаточной долей уверенности сказать, что А. Кастеллани предложил пропись, содержащую фуксин, в начале XX века, когда работал на о. Цейлон. Затем, занимаясь врачебной деятельностью в странах Европы и Африки, он распространил опыт её применения в этих странах. А с начала 60-х годов XX в. препарат, состоящий из фенолов и фуксина, стал широко применяться в СССР, а затем и в России.

Литература

1. Авторские прописи и готовые лекарственные средства под условными названиями. Состав и применение. – Л., 1990. – 112 с.
2. Арутюнов, В.Я. Гнойничковые заболевания и борьба с ними на торфяных предприятиях / В.Я. Арутюнов. – М., 1951. – 20 с.
3. Арутюнов, В.Я. Кожные и венерические болезни / В.Я. Арутюнов. – М. : Медгиз, 1956. – 475 с.
4. Арутюнов, В.Я. Клиника, профилактика и лечение гнойничковых заболеваний / В.Я. Арутюнов. – М.: Медгиз, 1968. – 96 с.
5. Арутюнов, В.Я. Кожные и венерические болезни. – 2-е изд., перераб. и доп. / В.Я. Арутюнов. – М.: Медицина, 1972. – 407 с.
6. Кашкин, П.Н. Дерматомикозы. Этиология, лабораторная диагностика и эпидемиология : руководство для врачей. – 2-е изд., прераб. и доп. / П.Н. Кашкин. – М. : «Медгиз», 1954. – 276 с.
7. Кашкин, П.Н. Дерматомикозы (человека и животных) : руководство для врачей / П.Н. Кашкин. – М. : Медицина, 1967. – 336 с.
8. Кассирский, И.А. Болезни жарких стран : клиническое руководство / И.А. Кассирский, Н.Н. Плотников. – М. : Медгиз, 1959. – 531 с.
9. Каталог медицинских препаратов / под ред. А.Г. Натрадзе. – М. : Медгиз, 1961 – 559 с.
10. Машкиллейсон, Л.Н. // Инфекционные и паразитарные болезни кожи / Л.Н. Машкиллейсон. – М. : Медицина, 1960 – 369 с.
11. Методические материалы, инструкции и схемы лечения венерических и заразных кожных заболеваний. – Алма-Ата, 1957. – 200 с.
12. Методические материалы по организации борьбы с кожными и венерическими болезнями / под ред. Н.М. Туранова и А.А. Студницина. – М., 1962. – 351 с.
13. Методические материалы по диагностике, клинике, лечению и профилактике кожных и венерических заболеваний. – М. : Медицина, 1974. – 179 с.

14. Приказ № 223 Минздрава СССР от 12.08.1991 «Об утверждении «Сборника унифицированных лекарственных прописей» (вместе со «Сборником унифицированных лекарственных прописей»). – Пропись 57.

15. Рецептурные прописи лекарственных форм под условными названиями. – Киров, 1963. – 83 с.

16. Родионов, А.Н. Справочник по кожным и венерическим болезням (Спутник врача). 2-е изд. перераб. и доп. / А.Н. Родионов. – СПб. : Питер, 2000. – 242 с.

17. Рукавишникова, В.М. Микозы стоп / В.М. Рукавишникова. – М., 2003, – 330 с.

18. Сборник нормативных актов по аптечной службе / под ред. М.А. Клюева. – М. : Медицина, 1979. – 656 с.

19. Сборник унифицированных лекарственных прописей для врачей и фармацевтов г. Москвы. – М. : Медицина, 1992. – 115 с.

20. Справочник. Авторские мануальные прописи / отв. П.В. Горбатенко, С.А. Яковлева. – М., 1993. – 67 с.

21. Суворова, К.Н. Два года в Йемене. Записки советского врача / К.Н. Суворова. – М. : Наука, 1964. – 316 с.

22. Суворова, К.Н. Некоторые заболеваний кожи в жарких странах / К.Н. Суворова. – М., 1968.– 103.с.

23. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни : учебник для студентов мед. вузов. – 5-е изд., перераб. и доп. / Е.П. Шувалова. – М.: Медицина, 2001.– 624 с.

24. Энциклопедический словарь аптечного работника / под ред. В.П. Калашникова, И.И. Левинштейна, А.К. Мельниченко и др. – М. :Гос. изд-во мед. литературы – М., 1960 – 596 с.

25. Darier, J. Precis de dermatologie / J. Darier. – Paris : Masson et Cie , 1928. – 1102 p.

26. Castellani, A. A Doctor in Mani Lands. The Autobiography of Aldo Castellani. Doubleday & Compani, Inc. Garden City, New York, 1960. – 359 p.

27. Kasuke, Ito, M.D. Aldo Castellani, 1874–1971 // Bull. N.Y. Acad. Med. – Vol. 60, №. 10. – December, 1984. – P. 1011-1029.

THE HISTORY OF DRUG "LIQUID OF CASTELLANI"

K.S. GUZEV

J.-s.c. "Retinoids"

e-mail: guzev3@yandex.ru

In this article the search results of literary sources in the field of pharmacy and dermatology, are presented which reveal the history of the emergence of the medicinal product "Liquid of Castellani." The developer of this medicinal product A. Castellani, known as an Italian doctor, pathologist, bacteriologist, epidemiologist a specialist in tropical and subtropical diseases, has been unjustly forgotten by contemporaries. The disclosure of several facts from his biography and from the history of creation of the medicinal product will make possible the resurrection of the name of the great scientist and will increase interest to the subject "Pharmacy".

Key words: Liquid of Castellani, dermatology, pharmacy

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

УДК 547.792.9

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-(5-R-4-(1-АРИЛМЕТИЛИДЕНАМИНО)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Н.Б. САИДОВ[1], А.М. ДЕМЧЕНКО[2], В.А. ЯНЧЕНКО[2], О.Е. ЯДЛОВСКИЙ[2], В.А. ГЕОРГИЯНЦ[3]

[1] Таджикский национальный университет

[2] Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины

[3] Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина

e-mail: vgeor@ukr.net

Осуществлен синтез 2-(5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот взаимодействием 5-R-4-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-илтиолов с замещенными бензальдегидами и монохлоруксусной кислотой в уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия. Предварительный логико-структурный анализ и компьютерный прогноз активности стали предпосылкой для фармакологического скрининга на исследование их анальгезирующей и противовоспалительной активности. Фармакологический скрининг подтвердил, что синтезированные соединения обладают высокой активностью. Экспериментальными исследованиями выделен фрагмент молекулы, отвечающий за изученные виды активности – остаток тиоуксусной кислоты.

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол-3-илтиол, производные, анальгетическая активность, противовоспалительная активность, связь стоение-действие

Для целенаправленного синтеза новых биологически активных веществ наше внимание привлекли производные s-триазола. Они нашли широкое применение в медицинской практике как высокоэффективные лекарственные препараты: флуконазол, небидразин, фуразональ, фуракорил [1]. Данные литературы свидетельствуют о том, что производные s-триазола имеют выраженную противогрибковую [2-6], противовоспалительную [7], туберкулостатическую [8] и гипотензивную [9] активность.

Известно, что ряд анальгезирующих препаратов (ацетилсалициловая кислота, ортофен) содержат в молекуле карбоксильную группу. Нас заинтересовал вопрос объединения двух фармакофорных фрагментов.

Целью нашей работы был синтез и изучение фармакологических свойств соединений, содержащих наряду с s-триазольных циклом остаток тиоуксусной кислоты и арилиденовый фрагмент.

Материалы и методы.

Спектры ЯМР 1Н синтезированных соединений записаны на приборе Bruker-300, рабочая частота 300 МГц, растворитель ДМСО-d6, внутренний стандарт – ТМС.

4-[1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)метилиденамино]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (2). К раствору 1.3 г (0,01 моль) 4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илтиола в уксусной кислоте добавляют 1,5 г (0,01 моль) пипероналю, и реакционную смесь

кипятят 3 часа. После охлаждения добавляют 50-60 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Общая методика синтеза 2-(5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот (3a-g). К раствору 0,01 моль 5-R-4-амино-4H-1,2,4-триазол-3-илтиола в уксусной кислоте добавляют 0,01 моль соответствующего замещенного бензальдегида, 0,95 г (0,01 моль) монохлоруксусной кислоты и 1,23 г (0,015 моль) безводного ацетата натрия. Реакционную смесь кипятят 3 часа, охлаждают, добавляют 50-60 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Экспериментальные фармакологические исследования проводили на белых нелинейных мышах массой 18-22 г, содержавшихся на стандартном рационе вивария Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Изучение острой токсичности синтезированных соединений проводили по методу В.Б. Прозоровского и соавторов [10].

В ходе эксперимента наблюдали за картиной интоксикации, временем гибели животных (время наблюдения за животными – 14 суток). Уровень токсичности оценивали по данным И.М. Трахтенберга и соавторов [11].

При определении противовоспалительной и антиноцицептивной активности исследуемые вещества вводили животным внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг в виде эмульсии (эмульгатор твин-80) в объеме, не превышающем 0,5 мл.

Изучение анальгезирующей активности новых синтезированных соединений проводили на модели химической ноцицептивной стимуляции – «судороги», вызванные уксусной кислотой [12]: специфической противовоспалительной активности – на моделях каррагенинового и формалинового отека [13].

Результаты и их обсуждение.

В качестве исходных веществ нами выбраны 5-R-4-амино-4H-1,2,4-триазол-3-илтиолы (1), которые были обработаны растворами соответствующих замещенных бензальдегидов и монохлоруксусной кислоты в уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия (рис. 1).

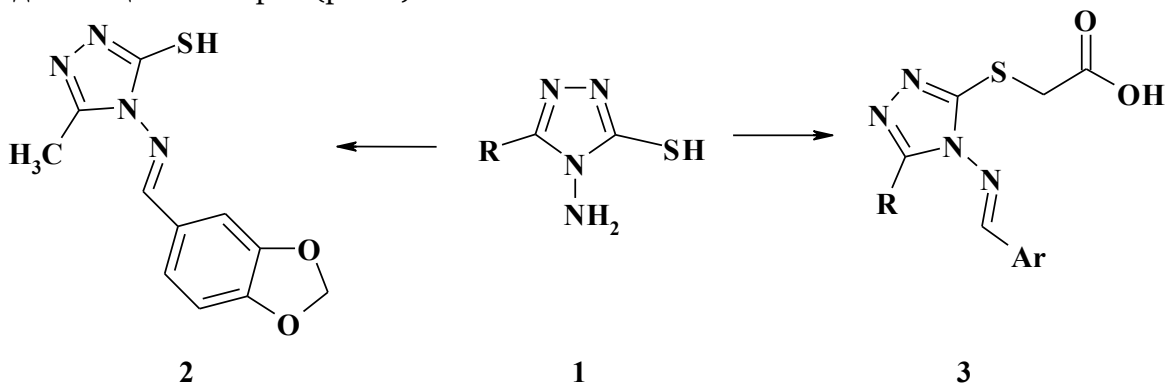


Рис. 1

где R= 3a-f CH_3, 3g-i $CH_3CH_2CH_2$; Ar= 3a C_6H_5, 3b 2-HOC_6H_4, 3c,g 3,4(-OCH_2O-)C_6H_3, 3d 4-$(CH_3)_2CHC_6H_4$, 3e 2-HO-5-BrC_6H_3, 3f 3-C_2H_5O-4-HOC_6H_3, 3h 4-BrC_6H_4, 3i 4-$CH_3OC_6H_4$.

В таких условиях одновременно происходят реакции алкилирования меркаптогруппы тиазольного кольца и образования илиденпроизводных – по аминогруппе. Проведение реакции таким образом позволяет избежать снижения выходов целевых продуктов за счет постадийного выделения продуктов реакции. В результате был получен ряд целевых 2-(5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот (3a-i) с удовлетворительными выходами (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики соединений 2, 3a-i

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			N	S		N	S
2	85	197	21,2	12,1	$C_{11}H_{10}N_4O_2S$	21,4	12,2
3 a	74	165	20,6	11,5	$C_{12}H_{12}N_4O_2S$	20,3	11,6
3 b	63	176	19,3	11,2	$C_{12}H_{12}N_4O_3S$	19,2	11,0
3 c	76	227	17,3	10,2	$C_{13}H_{12}N_4O_4S$	17,5	10,0
3d	61	186	17,3	10,3	$C_{15}H_{18}N_4O_2S$	17,6	10,1
3e	68	216	15,0	8,73	$C_{12}H_{11}BrN_4O_3S$	15,1	8,64
3f	64	212	16,9	9,67	$C_{14}H_{16}N_4O_4S$	16,7	9,53
3g	74	198	16,0	9,43	$C_{15}H_{16}N_4O_4S$	16,1	9,20
3h	79	160	14,4	8,53	$C_{14}H_{15}BrN_4O_2S$	14,6	8,37
3i	75	131	16,9	9,73	$C_{15}H_{18}N_4O_3S$	16,8	9,59

Строение синтезированных соединений подтверждено элементным анализом (табл. 1) и данными спектроскопии ПМР (табл. 2).

В пользу образования конечных продуктов говорит наличие на спектрах ПМР сигналов протонов, соответствующих азометиновой и метиленовой группам. В частности, сигналы протонов метиленовой SCH_2-группы проявляются в виде двухпротонного синглета в области при 3,89-3,99 м.д., однопротонный синглет азометиновой группы резонирует при 8,74-9,63 м.д. (табл. 2). Сигналы ароматических протонов и заместителей в ароматическом ядре проявляются в виде сигналов соответствующей интенсивности и мультиплетности в характеристических для них участках спектра.

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений 2, 3a-i

Соединение	спектр ПМР (ДМСО-d_6) δ, м.д.			
	CH_2, с (2Н)	*SH, с*	Н аром.	Другие сигналы
2		10.3	6.87 – 7.40 м (3Н)	2.39 (3Н, с, CH_3); 6.06 (2Н, к, OCH_2O); 13.4 с(2Н, с, SH).
3a	3,94	9,63	7,48-7,87 м (4Н)	2,47 (3Н, с, CH_3).
3 b	3,94	9,01	6-94-7,80 м (4Н)	2,40 (3Н, с, CH_3); 10,4(1Н, с, ОН).
3 c	3,99	8,74	7,13-7,47 м (3Н)	2,42 (3Н, с, CH_3); 6,17 (2Н, с, OCH_2O).
3d	3,93	8,76	7,32 та 7,82 д-д (4Н)	1,30 (6Н, д, CH_3); 2,46 (3Н, с, CH_3); 2,98 (1Н, м, СН).
3e	3,96	8,97	6,92 -7,95 м(3Н)	2,46 (3Н, с, CH_3); 10,5 (1Н, с, СООН).
3f	3,89	9,11	6,83-7,38 м (3Н)	1,11 (3Н, т, CH_3); 2,37 (3Н, с, CH_3); 3,46 (2Н, к, OCH_2); 9,96 (1Н, с, ОН).
3g	3,98	8,73	7,11-7,47 м (3Н)	0,92 (3Н, т, CH_3); 1,67 (2Н, м, CH_2); 2,74 (2Н, т, CH_2); 6,17 (2Н, с, OCH_2O).
3h	3,99	8,87	7,82 та 7,88 д-д (4Н)	0,92 (3Н, т, CH_3); 1,68 (2Н, м, CH_2); 2,78 (2Н, т, CH_2).
3i	3,97	8,76	7,14 та 7,89 д-д (4Н)	0,92 (3Н, т, CH_3); 1,67 (2Н, м, CH_2); 2,73 (2Н, т, CH_2); 3,87 (3Н, с, OCH_3).

Логико-структурный анализ позволил нам предположить, что объединений в молекуле таких фармакофоров как 1,2,4-триазол, хлоруксусная кислота и арилиденовый остаток может способствовать появлению анальгетических и противовоспалительных свойств. Данное предположение подтвердил и компьютерный прогноз активности. Поэтому мы подвергли синтезированные соединения фармакологическому скринингу на данные виды активности.

Анализ результатов фармакологического скринига (табл. 3) дает основание сделать вывод, что синтезированным 2-(5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4H-1,2,4-триазол-3-илтиоуксусным кислотам присуща антиноцитептивная активность на модели висцеральных болей. Причем в зависимости от радикала в четвертом положении триазольного цикла можно получить как чистый анальгетик, так и анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами.

Для выяснения роли остатка тиоуксусной кислоты в характере изученных видов фармакологической активности нами было синтезировано и протестировано соединение 2 (схема 1), в котором этот фрагмент отсутствует.

Данные эксперимента однозначно указывают (табл. 3), что наличие в третьем положении системы остатка тиоуксусной кислоты приводит к увеличению антиноцитептивной активности. Следует также отметить, что в экспериментах на каррагениновом и формалиновом отеках, в отличие от соединения 3c, его аналог 2 вызывает воспаление.

Таблица 3

Противовоспалительная и анальгезирующая активность соединений

Соединение	LD_{50}, мг/кг.	Противовоспалительная активность		Анальгезирующая активность, %
		Каррагениновый отек	Формалиновый отек	
2	>2500	+9,5	+14,7	-36,4
3b	>2500	-37,2	-1,9	-56,8
3c	>2500	+3,1	-0,9	-48,6
3i	>2500	-33,9	-28,3	-54,6
Индометацин	160	-26,0	-	-50.3

Выводы.

1. Осуществлен синтез 2-(5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот, структура которых доказана данными элементного анализа и спектроскопии ПМР.

2. Изучена анальгезирующая и противовоспалительная активность синтезированных соединений. Доказана роль наличия остатка тиоуксусной кислоты в проявлении данных видов активности.

Литература

1. Martindale: The Complete Drug Reference/ By Sean C. Sweetman, 37th Ed. – London : Pharm. Press, 2011. – 4142 p.

2. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review / R. Dua, S. Shrivastava, S.K. Sonwane, S.K. Srivastava // Adv. Biol. Res. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 120-144.

3. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles / K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P. K. Sharma // Beilstein J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 668-677.

4. Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)-D2-1,2,4-triazoline-5-thiones / M. Wujec, M. Pitucha, M. Dobosz, U. Kosikowska, A. Malm // Acta Pharm. – 2004. – Vol. 54, № 1. – P. 251-260

5. Synth1esis and bioactivity of novel aminomethyl-2- (1,2,4-triazol)-4, 4-dimethyl-3-pentanone (ol) / Shuo Wen Wang, Bo Jie Shi, Yu Chang Li, Qing Min Wang, Run Qiu Huang // Chin. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 15, №. 3. – P. 261-264

6. Synthesis of novel antifungal triazole compounds / Y. Chu, M. X. Xu, D. Lu // Chin. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 15, №. 9. – P. 1011-1014.

7. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives / R.H. Udupi, Sudheendra, Bheemachari, N. Srinivasulu, R. Varnekar, P. Purushottamachar // Bull. Korean Chem. Soc. – 2007. – Vol. 28, № 1 2. – P. 223-225.

8. Highly potent triazole-based tubulin polymerization inhibitors / Q. Zhang, Y. Peng, X.I. Wang, S. M. Keenan, S. Arora, W.J. Welsh // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 749-754.

9. Synthesis of new functionalised 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / A.A. Korany, E.A. Ragab, T. A. Fargally, M. M. Abdalla// Acta Pol. Pharm.: C: Drug Res. – 2011. – Vol. 68, № 2. P. – 237 - 247.

10. Прозоровский, В.Б. Фармакология и токсикология / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко. – 1978. – № 4. – С.497-501.

11. Трахтенберг, И.М. Проблемы нормы в токсикологии/ И.М. Трахтенберг, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко. – М. : Медицина, 1991. – С. 204.

12. Wood, R.L. Animal models in analgesic testing // Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives / Eds: M. Kuhar, J. Pasternak. – NewYork : Raven Press, 1941. – Vol. 42. – P. 74

13. Тринус, Ф.П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф.П. Тринус, Н.А. Мохарт, Б.М. Клебанов. – К. : Здоров'я, 1975. – С. 239.

THE SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 2-(5-R-4-(1-ARYLIDENAMINO)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIOACETIC ACIDS

N.B. SAIDOV[1], A.M. DEMCHENKO[2], V.A.YANCHENKO[2], O.E. YADLOVSKY[2], V.A. GEORGIYANTS[3]

[1] Tajik national university

[2]Institute of pharmacology and toxicology AMS of Ukraine

[3]National university of pharmacy, Kharkov, Ukrane

e-mail: vgeor@ukr.net

The synthesis of 2-(5-R-4-(1-arylmethylidenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thioacetic acids was carried out by the interaction of 5-R-4-amino-4H-1 ,2,4-triazole-3-substituted benzaldehydes and monochloroacetic acid in acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate. Pre-logical and structural analysis and computer prediction of activity have become a prerequisite for pharmacological screening study of their analgesic and anti-inflammatory activity. Pharmacological screening confirmed that the compounds synthesized have high activity. Due to the experimental studies fragment of the molecule responsible for the studied types of activity was isolated - the fragment of thioacetic acid.

Key words: synthesis, 1,2,4-triazol-3-yltiol, derivatives, analgesic activity, anti-inflammatory activity, structure-activity connection

УДК 547.459.5.074:543.064

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К 5-ОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛУ И РОДСТВЕННЫМ ЕМУ СОЕДИНЕНИЯМ

Д.В. КОМПАНЦЕВ
Э.Ф. СТЕПАНОВА
Л.П. МЫКОЦ
И.Я. КУЛЬ
Е.В. КОМПАНЦЕВА

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Хондропротекторное средство – глюкозамина гидрохлорид – получают путем кислотного гидролиза хитина. Для очистки гидролизата от продуктов окисления гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений использовали различные марки активированных древесных углей. Показано, что процесс адсорбции лучше описывается уравнением Фрейндлиха. Наибольшей адсорбционной активностью обладают угли марки ОУ-А, ОУ-Б, ОУ-В, наименьшей – уголь на кокосовой основе марки КАУ-212.

Ключевые слова: адсорбция, сорбент, 5-гидроксиметилфурфурол, глюкозамина гидрохлорид

Введение.

Глюкозамина гидрохлорид в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых хондропротекторных средств [1]. В соответствии с предложенной сотрудниками Пятигорской фармацевтической академией совместно с НПО «Севрыбтехцентр» (г.Мурманск) технологией глюкозамина гидрохлорид получают путем гидролиза хитина с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты, при последующем разбавлении гидролизата водой. Дальнейший гидролиз проводят с одновременной очисткой гидролизата с помощью активированного угля при температуре 60° С в течение двух часов. При недостаточной очистке процесс повторяют еще раз [2]. При этом в технологии отсутствуют рекомендации по выбору марки сорбента. В связи с тем, что очистка гидролизата проводится от продуктов окисления глюкозамина – 5-гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений, актуальным является обоснование выбора адсорбента путем сравнения его сорбционной емкости по отношению к 5-гидроксиметилфурфуролу (5-ГМФ).

Материалы и методы.

Определение сорбционной емкости (количественной характеристики сорбционной способности) проводилось путем определения содержания 5-ГМФ и родственных ему соединений в гидролизате спектрофотометрическим методом. Предварительно, после гидролиза хитина по вышеописанному способу [2] и отделения гидролизата путем фильтрования, к определенному объему фильтрата добавляли навеску изучаемого сорбента и взбалтывали в течение определенного промежутка времени. После отстаивания в фильтрате определяли оптическую плотность при длине волны 280 нм и рассчитывали содержание 5-ГМФ [3]. Для изучения процесса адсорбции гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений использовали в качестве сорбентов активированные угли на древесной (ОУ-А, ОУ-Б, ОУ-В, БАУ-МФ) и на кокосовой основе (КАУ-212).

Адсорбционная активность (мг/г) углей по индикатору (метиленовому синему) находится в пределах 70-225 [4,5,6].

Количественно адсорбцию (А) выражали через количество адсорбата, находящегося в объеме адсорбционного слоя, отвечающего единице массы адсорбента ммоль/г [7].

Результаты и их обсуждение.

На основе полученных экспериментальных данных (табл. 1), величину адсорбции ($А_{экс.}$) рассчитали согласно зависимости:

$$А_{экс.} = \frac{\Delta C \times V}{m},$$

где ΔC – изменение концентрации, ммоль/л; V – объем раствора адсорбтива, из которого происходит адсорбция, л; m – масса навески адсорбента, кг.

Адсорбция в зависимости от природы адсорбента, его поверхности, пористости может подчиняться уравнениям Фрейндлиха или Ленгмюра [8]. Теория Ленгмюра описывает, с известными ограничениями, явления как физической, так и химической адсорбции. Может быть использована для широкого интервала концентраций. Для адсорбции из растворов уравнение Ленгмюра имеет вид:

$$A = \frac{A_\infty \times C}{b + C},$$

где A_∞ – предельная емкость адсорбционного монослоя; b – адсорбционный коэффициент, показывающий сродство адсорбента к адсорбату; C – концентрация адсорбата в состоянии адсорбционного равновесия.

Константа A_∞ представляет собой предельную емкость адсорбента. Она зависит от числа адсорбционных центров на единице поверхности адсорбента и размеров молекул адсорбата. Чем крупнее молекулы адсорбата, тем больше площадь, занимаемая ею в адсорбционном слое, тем меньше величина A_∞.

Таблица 1

Зависимость величины сорбционной способности гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений на углях от времени (исходная концентрация (C_0) 20,71 ммоль/л)

Адсорбент	Время, мин	Равновесная концентрация, C_1, ммоль/л	Изменение концентрации, ΔC, ммоль/л	$A_{экс.}$, мл/кг	$1/C_1$	$1/A_{экс.}$	1/ΔC	ln $A_{экс.}$	ln ΔC
ОУ-А	2,5	11,48	9,23	230,80	0,0871	0,00433	0,1080	5,440	2,220
	5	8,83	11,88	297,00	0,1133	0,00470	0,0840	5,690	2,470
	7,5	7,74	12,97	324,20	0,1290	0,00523	0,0770	5,780	2,560
	10	7,26	13,44	336,00	0,1377	0,00537	0,0740	5,820	2,590
	20	7,14	13,57	339,30	0,1400	0,00544	0,0736	5,830	2,600
	30	6,90	13,81	345,20	0,1449	0,00552	0,0724	5,840	2,630
	40	6,43	14,28	357,00	0,1555	0,00571	0,0700	5,880	2,660
ОУ-Б	2,5	11,31	9,40	235,00	0,8840	0,00426	0,1064	5,460	2,241
	5,	10,81	9,90	247,50	0,9250	0,00404	0,1010	5,511	2,293
	10	10,48	10,23	255,75	0,9540	0,00392	0,0970	5,544	2,325
	20	10,36	10,35	258,75	0,9650	0,00386	0,0966	5,556	2,337
	30	10,10	10,61	265,25	1,0000	0,00377	0,0942	5,581	2,362
ОУ-В	2,5	10,95	9,76	244,00	0,0995	0,00410	0,0913	5,610	2,278
	5	10,06	10,65	266,25	0,1010	0,00376	0,0923	5,600	2,365
	7,5	9,88	10,83	270,75	0,1030	0,00369	0,0907	5,620	2,382
	10	9,69	11,02	275,50	0,1090	0,00363	0,0866	5,660	2,399
	12,5	9,26	11,45	286,25	0,1080	0,00349	0,0873	5,660	2,437
	20	9,03	11,68	292,00	0,1110	0,00342	0,0856	5,680	2,457
БАУ-МФ	2,5	16,30	4,41	110,25	0,0613	0,00910	0,2270	4,700	1,480
	5	14,20	6,50	162,50	0,0704	0,00620	,0,1540	5,090	1,870
	7,5	13,49	7,22	180,50	0,0741	0,00550	0,1380	5,195	1,976
	10	12,70	8,01	200,25	0,0787	0,00500	0,1250	5,395	2,080
	12,5	12,10	8,61	215,00	0,0826	0,00465	0,1160	5,370	2,150
	15	11,59	9,12	228,00	0,0863	0,00438	0,1096	5,429	2,210
КАУ-212	2,5	20,24	0,48	11,75	0,0494	0,0850	2,100	2,460	-0,740
	5	19,60	1,10	27,75	0,0510	0,0360	0,909	3,320	0,095
	7,5	19,40	1,31	32,75	0,0515	0,0305	0,763	3,488	0,270
	10	19,13	1,58	39,50	0,0523	0,0253	0,632	3,676	0,457
	15	18,49	2,22	55,50	0,0541	0,0180	0,450	4,016	0,797
	30	17,46	3,25	81,25	0,0573	0,0120	0,307	4,390	1,178

Для исследования адсорбции на пористых адсорбентах широко используется эмпирическое уравнение Фрейндлиха:

$$A = KC^{1/n},$$

где *К и 1/n* – константы; С – равновесная концентрация адсорбента.

Константа *К* представляет собой величину адсорбции при концентрации, равной единице. Константа *1/n* – адсорбционный показатель, зависящий от природы и температуры.

Константы уравнения Ленгмюра легко находятся путем его преобразования в уравнение прямой. При этом используется графическая зависимость $1/A_{эксп.} = f(1/\Delta C)$. Нахождение констант A_∞ и b показано на рис. 1 на примере адсорбции 5-гидроксиметилфурфурола на угле марки ОУ-В.

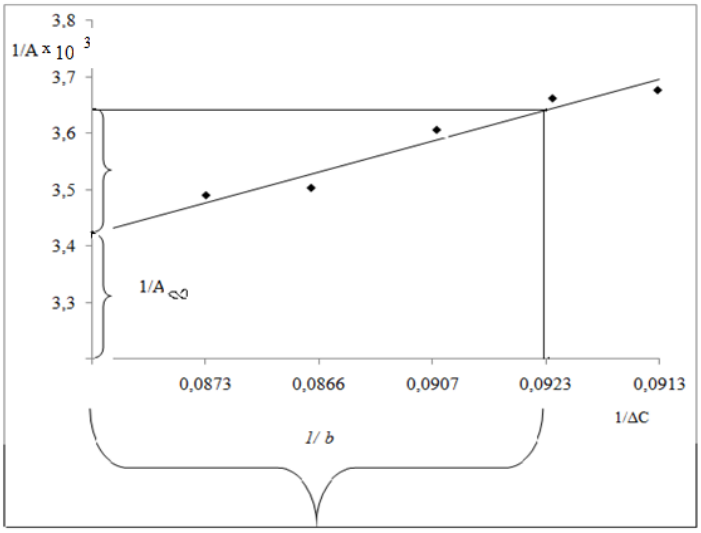


Рис. 1. Изотерма адсорбции в координатах линейной формы уравнения Ленгмюра

Найденные величины для адсорбции на ОУ-В составили A_∞ =275,48, b =1,02.

Уравнение Фрейндлиха при обработке экспериментальных адсорбционных данных чаще всего применяется в логарифмической форме: $\ln A = \ln K + 1/n \ln C$, позволяющей построить линейную зависимость.

Поэтому константы уравнения Фрейндлиха находили по изотерме адсорбции, построенной в координатах ln A = f (ln C). На рис. 2 показан способ графического определения констант Фрейндлиха (адсорбент ОУ-В).

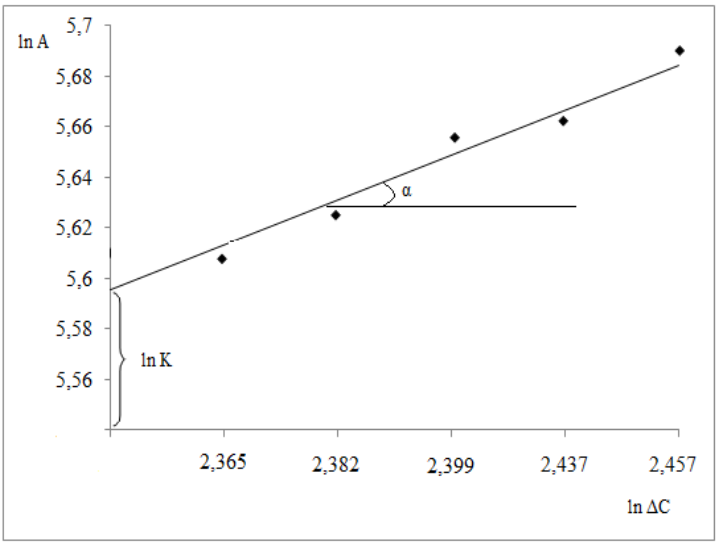


Рис. 2. Изотерма адсорбции в логарифмических координатах уравнения Фрейндлиха

Отрезок, отсекаемый прямой на оси ординат, равен ln К, а тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс равен 1/n. Для всех адсорбентов, используемых в эксперименте, величина 1/n находилась в пределах 0,1–0,5.

Сравнительные результаты найденных величин адсорбции представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соотношение экспериментальных величин адсорбции гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений с расчетными величинами

Адсорбент	$A_{экс.}$	$A_л$	$A_ф$	$A_{экс.}/A_л$	$A_{экс.}/A_ф$
ОУ-А	230,8	118,90	218,50	1,94	1,05
	297,0	102,70	213,26	2,89	1,39
	324,2	94,89	210,66	3,44	1,53
	336,0	91,16	209,42	3,68	1,60
	339,3	90,19	209,09	3,76	1,60
	345,2	88,23	208,40	3,90	1,65
	357,0	84,25	207,06	4,23	1,70
				среднее: 3,39	среднее: 1,5
ОУ-Б	282,5	253,10	425,70	1,100	0,66
	270,0	252,10	422,15	1,070	0,64
	255,0	251,48	419,74	1,013	0,61
	258,7	251,23	418,85	1,029	0,62
	265,0	250,46	416,19	1,058	0,64
				среднее: 1,054	среднее: 0,634
ОУ-В	273,5	140,21	347,05	1,95	0,79
	270,75	138,92	346,3	1,95	0,78
	275,5	137,46	345,6	2,0	0,797
	288,5	133,33	343,5	2,16	0,839
	288,2	134,06	343,9	2,15	0,838
	292	130,73	342,9	2,23	0,852
				среднее: 2,07	среднее: 0,816
БАУ-МФ	162,5	139,95	145,5	1,16	1,11
	180,5	136,58	144,5	1,32	1,25
	200,25	132,62	143,4	1,51	1,39
	215	129,44	142,5	1,66	1,5
	228	126,6	141,6	1,8	1,6
				среднее: 1,5	среднее: 1,36
КАУ-212	32,75	72,72	124	0,45	0,26
	39,58	75,49	123,27	0,52	0,32
	55,5	74,96	121,1	0,74	0,46
	81,25	74,0	117,6	1,09	0,69
				среднее: 0,7	среднее: 0,43

Исходя из данных табл. 2, следует, что процесс адсорбции гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений на активированных углях из древесного сырья во всех образцах лучше описывается уравнением Фрейндлиха, что служит косвенным подтверждением неоднородности и хорошо развитой микропористости поверхности этой группы адсорбентов.

Поверхность угля на кокосовой основе очевидно менее пориста, поры сужены и адсорбционная способность для крупных молекул мала, величина экспериментальной адсорбции невелика. Однако структура прочная, что позволяет проводить многократную десорбцию, регенерацию и адсорбцию.

Для сравнительной оценки сорбционной емкости сорбентов построили изотерму адсорбции $A_{эксп.} = f(\Delta C)$ (рис. 3).

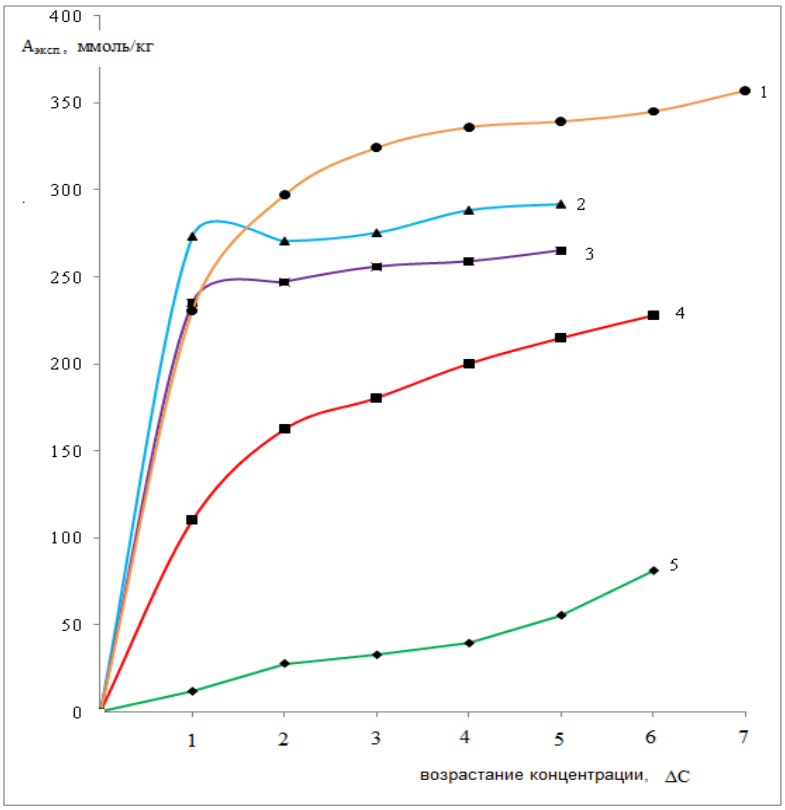


Рис. 3. Изотермы адсорбции гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений на углях:
1 – ОУ-А; 2 – ОУ-Б; 3 – ОУ-В; 4 – БАУ-МФ; 5 – КАУ-212

По уменьшению адсорбционной активности образцы углей можно расположить в ряд: ОУ-А→ ОУ-В→ ОУ-Б→ БАУ-МФ→ КАУ-212. Причем сравнение с данными табл. 3 показывает, что сорбционные свойства ОУ-Б и ОУ-В очень близки. Величины экспериментальной адсорбции через 5 минут составили 270 и 273,5 ммоль/кг соответственно. Через это же время адсорбция на ОУ-А составила 297 ммоль/кг, а на КАУ-212 – всего 27,75 ммоль/кг.

Таблица 3

Сорбционные характеристики сорбентов

Адсорбент	$A_{экс.}$, ммоль/кг	A_{∞}	b	K	1/n	$A_{экс.}/A_{л}$	$A_{экс}/A_{ф}$	Адсорбционная активность, $A_{акт}$, мг/г	$S_{уд.}$, м²/г
ОУ-А	297,00	250,10	12,65	174,16	0,100	3,30	1,45	225	1200
ОУ-Б	270,00	275,48	1,02	271,70	0,185	1,05	0,63	210	1050*
ОУ-В	273,50	303,30	11,69	267,70	0,113	2,07	0,82	-	1000
БАУ-МФ	162,50	263,15	12,50	101,49	0,136	1,50	1,36	70	800
КАУ-212	27,75	95,23	5,10	26,57	0,520	0,70	0,43	-	554*

Примечание. $A_{эксп.}$ – через 5 минут процесса адсорбции; $S_{уд.}$ – литературные данные; $S_{уд.}^{*}$ – расчетные данные.

Результаты эксперимента коррелируются и с имеющимися техническими характеристиками. Наибольшая адсорбционная способность ОУ-А по отношению к гидроксиметилфурфуролу и родственным ему соединениям соответствует и его большой адсорбционной активности по отношению к индикатору (метиленовый синий) – 255 мг/г, а также высокой удельной поверхности микропор – 1200 м²/г.

Выводы.

Адсорбенты ОУ-Б и ОУ-В близки по своей адсорбционной способности и могут быть использованы для очистки глюкозамина от примесей. Однако у ОУ-Б есть преимущества: адсорбент не надо увлажнять, он не пылит, не пожароопасен, водная вытяжка имеет кислую среду [5].

Литература

1. Компанцева, Е.В. Глюкозамин, использование в медицине и ветеринарии, методы анализа / Е.В Компанцева, Д.В.Компанцев. – Пятигорск : Пятигорская ГФА, 2007. – 158 с.
2. Пат. 2038095 РФ, МКИ 6 А 61 К 35/60. Способ получения глюкозамина гидрохлорида, обладающего противоартрозной активностью / Казаков А.Л., Самокиш И.И., Компанцев В.А. и др. (РФ). – №5037787/14; Заявл. 05.09.91; Опубл. 27.06.95.
3. Компанцев, Д.В. Изучение стабильности лекарственных препаратов на основе глюкозамина / Д. В. Компанцев // Российский химический журнал (ЖРХО им. Д. И. Менделеева). – 2010. – Т. 54, N 6. – С. 101-106.
4. ГОСТ 6217-74 Уголь активный древесный дробленый БАУ-МФ.
5. ГОСТ 4453-74 Порошкообразные угли ОУ-А, ОУ-Б, ОУ-В.
6. КАУСОРБ-212
7. Васильев, В.П. Аналитическая химия. Лабораторный практикум : пособие для вузов / В.П. Васильев, Р.П. Морозова, Л.А. Кочергина – М. : Дрофа, 2006. – 416 с.
8. Щукин, Е.Д. Коллоидная химия / Е.Д. Щукин, А.В. Перцев, А.Е. Амалина. – М. : Высш. шк., 2006. – 444 с.

THE DETERMINATION OF SORPTION CAPACITY OF DIFFERENT SORBENTS TO 5-HYDROXYMETHYLFURFURAL AND RELATED COMPOUNDS

D.V. KOMPANTSEV
E.F. STEPANOVA
L.P.MYKOTS
I.Y. KUL
E.V KOMPANTSEVA

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

A chondroprotective agent – glucosamine hydrochloride is produced by acid hydrolysis of chitin. For the purification of the hydrolyzate from hydroxymethylfurfural and related compounds' oxidation products different brands of activated charcoal are used. It is shown that the adsorption process is better described by the Freundlich equation. Coal brands OU-A, OU-B, OU-V have the greatest adsorption activity, the coconut-based coal brand KAU-212 has the lowest.

Key words: adsorption, sorbent, 5-hydroxymethylfurfural, glucosamine hydrochloride

УДК: 582.949.27

АМИНОКИСЛОТНЫЙ И МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ ТИМЬЯНА БЛОШИНОГО (THYMUS PULEGIOIDES L.)

В.Н. БУБЕНЧИКОВА[1]
Ю.А. СТАРЧАК[2]

[1] Курский государственный медицинский университет

[2] Орловский государственный университет

e-mail:fg.ksmu@mail.ru

Изучен качественный и количественный аминокислотный и минеральный состав травы тимьяна блошиного.

Ключевые слова: тимьян блошиный, аминокислоты, минеральные элементы.

Введение.

Известно, что в состав незаменимых компонентов пищи человека входит 31 органическое соединение, из них 8 – аминокислот, 11 – минеральных элементов и 12 витаминов [1].

Аминокислоты участвуют в биосинтезе специфических тканевых белков, ферментов, гормонов и других физиологически активных соединений. Минеральные элементы, вступая в соединения с химическими регуляторами обмена веществ, принимают участие в различных биохимических процессах, стимулируют и нормализуют обмен веществ. Многие микроэлементы выполняют строго определенные функции, являясь своеобразными катализаторами биологических процессов в организме человека [1].

До настоящего времени аминокислотный и минеральный состав многих лекарственных растений не изучен.

Цель нашей работы заключалась в исследовании аминокислотного и минерального состава травы тимьяна блошиного, произрастающего на территории центральных областей России.

Материалы и методы.

Объектом исследований служила воздушно-сухая измельченная трава тимьяна блошиного (Thymus pulegioides L.), заготовленная в Брянской области в 2010-2011 гг. в период цветения растений.

Качественное обнаружение аминокислот проводили в водном извлечении с помощью нингидриновой реакции и хроматографии в тонком слое сорбента [2].

Для этого 5,0 г воздушно-сухого измельченного сырья заливали 50 мл дистиллированной воды и нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Извлечение фильтровали, сырье заливали снова 50 мл воды, и операцию повторяли. Водные извлечения, полученные после трехкратной экстракции, объединяли, упаривали под вакуумом до 25 мл и использовали для проведения качественной реакции и хроматографического анализа.

При качественном анализе смешивали равные объемы исследуемого извлечения и 0,1% свежеприготовленного раствора нингидрина и осторожно нагревали.

Хроматографический анализ проводили в тонком слое сорбента. 0,03-0,05 мл полученных извлечений наносили на подготовленные хроматографические пластинки «Силуфол» и хроматографировали в системе растворителей: 96% спирте этиловом: концентрированном аммиаке в соотношении (16:4,5) параллельно с достоверными образцами аминокислот. Хроматограммы высушивали на воздухе, обрабатывали их 0,2% спиртовым раствором нингидрина и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100-105°С в течение нескольких минут.

Для более детального изучения содержания свободных аминокислот использовали аминокислотный анализатор марки LKB 4151 «Альфа плюс».

Сырье исчерпывающе экстрагировали горячей водой. Извлечение фильтровали, упаривали досуха в вакууме. Для определения свободных аминокислот сухие остатки

(точные навески) растворяли в натриево-цитратном буфере (pH 2,2), бъемы растворов доводили до 10 мл. Анализ аминокислот проводили на аминокислотном анализаторе в стандартных условиях, обычно используемых для разделения белковых гидролизатов [2].

Качественный состав и количественное содержание минеральных элементов определяли методом эмиссионного спектрального анализа. Образцы сырья измельчали, подвергали озолению в муфельной печи при температуре 450-500°С при доступе воздуха в течение 2 часов. Полученную золу после охлаждения в эксикаторе взвешивали на аналитических весах и анализировали на спектрографе ДФС-8-1 (Россия). Фотометрирование спектрограмм проводили с помощью атласа спектральных линий и спектров-стандартов с погрешностью не более 2% в пересчете на золу [3].

Результаты и обсуждение.

Результаты качественного анализа аминокислот позволили установить их наличие в траве чабреца блошиного. При хроматографическом анализе аминокислоты проявлялись в виде красно-фиолетовых пятен.

В траве тимьяна блошиного обнаружено 15 аминокислот, в том числе 7 незаменимых (валин, лейцин, лизин, треонин, фенилаланин, метионин, изолейцин).

Результаты анализа аминокислот с помощью аминокислотного анализатора представлены в таблице.

Таблица

Содержание и состав аминокислот травы чабреца блошиного, мг/100 мг

Наименование аминокислоты	Содержание, мг/100 мг в пересчете на абсолютно сухое сырье
Аспарагиновая кислота	0,04
Треонин*	0,02
Серин	0,02
Цистеин	0,12
Глицин	0,05
Аланин	0,13
Валин*	0,02
Метионин*	0,01
Изолейцин*	0,01
Лейцин*	0,07
Тирозин	0,04
Фенилаланин*	0,04
Гистидин	0,02
Лизин*	0,05
Аргинин	0,06
Сумма аминокислот	0,70
Примечание: * – незаменимые аминокислоты.	

Суммарное содержание свободных аминокислот в траве тимьяна блошиного составляет 0,70мг/100мг. Преобладающими среди них являются аланин, цистеин, лейцин.

Проведенный анализ минерального состава выявил, что наибольшая концентрация среди биоэлементов в траве тимьяна блошиного наблюдается у фосфора (0,07824%), бария (0,02934%), марганца (0,01956%), а наименьшая – у висмута (0,00000978%) и молибдена (0,00000978%).

Полученные данные позволяют отметить, что трава тимьяна блошиного содержит аминокислоты (в том числе 7 незаменимых), а также значительные количества многих важнейших минеральных элементов. В комплексе с другими БАВ (полисахаридами, фенольными соединениями, органическими кислотами) это подчеркивает терапевтическую значимость и дает возможность создания новых ценных препаратов комбинированного действия на основе сырья тимьяна блошиного.

Выводы.

1. Изучен компонентный состав свободных аминокислот в траве тимьяна блошиного. Всего обнаружено 15 аминокислот, из них 7 – незаменимых. Суммарное содержание свободных аминокислот составляет 0,70 мг/100мг.

2. Анализ минерального состава показал наличие 35 минеральных элементов. Достаточно богатый минеральный состав травы тимьяна блошиного позволяет рекомендовать ее в качестве сырья, богатого макро- и микроэлементами.

Литература

1. БАВ пищевых продуктов : справочник / В.В. Петрушевский, В.Г. Гладких, Е.В. Винокурова [и др.]. – Киев : Урожай, 1992. – 192 с.
2. Бубенчиков, Р.А. Аминокислотный и минеральный состав травы фиалки удивительной / Р.А. Бубенчиков // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 1. – С. 186-188
3. Исследование микроэлементного состава объектов растительного происхождения / Д.А. Муравьева, О.И. Попова, Н.М. Мартынова [и др.] // Достижения современной фармацевтической науки и образования – практическому здравоохранению : материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Пермской гос. фармац. Академии. – Пермь, 1997. – С. 224.

AMINOACID AND MINERAL COMPOSITION OF HERB OF THYMUS PULEGIOIDES L.

V.N. BUBENCHICOVA [1]
Yu. A. STARCHAK[2]

[1] Kursk state medical university

[2] Or'yol state university

e-mail: fg.ksmu@mail.ru

The aim of the investigation: is the study of aminoacid and mineral composition of herb of Thymus pulegioides L. The object of investigation was air-dried cut herb of Thymus pulegioides L. The methods of investigation are: chemical, chromatographic, spectroscopic methods of research. The results: the qualitative and quantitative amino acid and mineral composition of Viola hirta L. herb has been investigated.

Key words*:* Thymus pulegioides L., aminoacid and mineral composition

УДК: 663.95:541.87

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОЧАЕВ И ФИТОСБОРОВ

Н.Г. ГАБРУК
И.И. ОЛЕЙНИКОВА
ЛЕ ВАН ТХУАН
Т.А. ШУТЕЕВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: Gabruk@bsu.edu.ru, Oleynikova@bsu.edu.ru

В работе изучена антиоксидантная активность (АОА) фиточаев и фитосборов отечественного и импортного производства, реализуемых в розничной сети г. Белгорода. Проведена сравнительная оценка АОА парафармацевтиков, определяемая различными методами, установлена корреляционная зависимость и предложена шкала относительной АОА.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, фиточай, фитосбор.

Введение.

Стремительно возрастающий темп жизни и постоянные стрессы на фоне все ухудшающейся экологической обстановки сделали потребность в здоровом образе жизни (ЗОЖ) не только модной тенденцией, но и настоятельной потребностью современного человека. Фиточаи и фитосборы в этом отношении имеют много преимуществ перед другими средствами ЗОЖ, хотя и не подменяют их. Они сравнительно недороги, не имеют особых противопоказаний, и в то же время чрезвычайно эффективны ввиду широкого спектра биологически активных веществ, входящих в их состав.

Экспериментальная часть.

Вещества, обладающие антирадикальной активностью, относятся к разным классам органических соединений (фенолкарбоновые кислоты, низкомолекулярные катехины, танины, гликозиды, хиноидные и полиненасыщенные соединения), имеют различные функциональные группы и разный механизм действия. Обнаружена четкая связь между содержанием полифенолов и антиоксидантной активностью (АОА) [1], однако вопрос о взаимосвязи содержания танино-катехиновой смеси в чайном экстракте и его антиоксидантной (в том числе и антирадикальной) активности остается дискуссионным. Не является абсолютно доказанным положение о преимуществах зеленого чая, так как установлено, что экстракты зеленого чая проявляют меньшую антирадикальную активность в сравнении с экстрактами черного чая, хотя и содержат больше полифенолов. Одной из причин расхождения данных о АОА различных видов чаев является многовариантность способов и методов ее определения [2-4].

Наибольшей популярностью у населения Белгородской области пользуются фиточаи и фитосборы для похудения, поддержания сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы. Было выбрано 8 видов фиточаев производства России, Египта, Израиля, Китая.

Целью работы является установление коэффициентов корреляции между спектрофотометрическим, кулонометрическим, перманганатометрическим методами определения АОА на основе унифицированного метода.

Все исследуемые фиточаи и фитосборы растирали до порошкообразного состояния, после чего экстрагировали 0,5000 г чая, 25 мл воды, нагретой до 100^{0} С. Через 5 мин. настои фильтровали. В полученных экстрактах определяли содержание полифенолов следующими методами:

спектрофотометрия – АОА экстрактов образцов чая оценивали по интенсивности торможения накопления продуктов перекисного окисления [2];

кулонометрия – по результатам титрования аликвот экстрактов рассчитывали величину бромной антиоксидантной способности экстрактов, мерой которой служит количество электричества;

перманганатометрия (метод Левенталя с модификацией) – окисление таннина чая перманганатом калия с использованием индигокармина в качестве индикатора [5].

Все использованные методы определения антиоксидантной активности основаны на детекции поглощения генерируемых в среду тех или иных свободных радикалов, которые активизируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), при этом детекция и генерация осуществляются различными способами [6]. По степени понижения ПОЛ антиоксидантами, содержащимися в фиточаях и фитосборах, оценивали антиоксидантную активность (АОА). За результаты анализа принимали среднее параллельных определений, расхождения между которыми не превышали 0,5 % при p=0,95 (см. табл.).

Таблица

Сравнительная АОА фиточаев и фитосборов

		Спектроскопия Ask=85 x10^{-5}		Кулонометрия Ask=3325		Перманганатометрия Ask=273,20	
№	Наименования образцов	Опыт x10^5	С учетом коэф.	Опыт	С учетом коэф	Опыт	С учетом коэф
1	Каркаде (Египет)	58	0,68	1967	0,59	149,76	0,55
2	Зеленый чай с жасмином (Китай)	88	1,04	2852	0,86	217,72	0,79
3	Похудей (Россия)	20	0,24	1582	0,47	149,46	0,54
4	Опалиховский (Россия)	60	0,70	1957	0,58	208,00	0,76
5	Турбослим очищение (Россия)	72	0,84	2593	0,78	191,36	0,7
6	Dr.Nona Slimseen Tea (Израиль)	49	0,57	2403	0,72	204,20	0,74
7	Dr.Nona Gonseen (Израиль)	**90**	**1,05**	**3381**	**1,01**	**257,92**	**0,94**
8	Фитоседан (Россия)	58	0,68	2057	0,61	174,72	0,63

Поскольку при выполнении анализа каждым из разработанных методов в качестве эталонного образца была выбрана аскорбиновая кислота (Ask), представлялось необходимым установить корреляционные зависимости между этими методами, проведя пересчет относительно Ask. Это позволило нивелировать размерность и попытаться объективно оценить вклад танино-катехиновой группы антиоксидантов чайного экстракта. Найденные коэффициенты корреляции позволили сравнить суммарную АОА фиточаев и фитосборов и построить шкалу относительной АОА данных парафармацевтиков (см. рис).

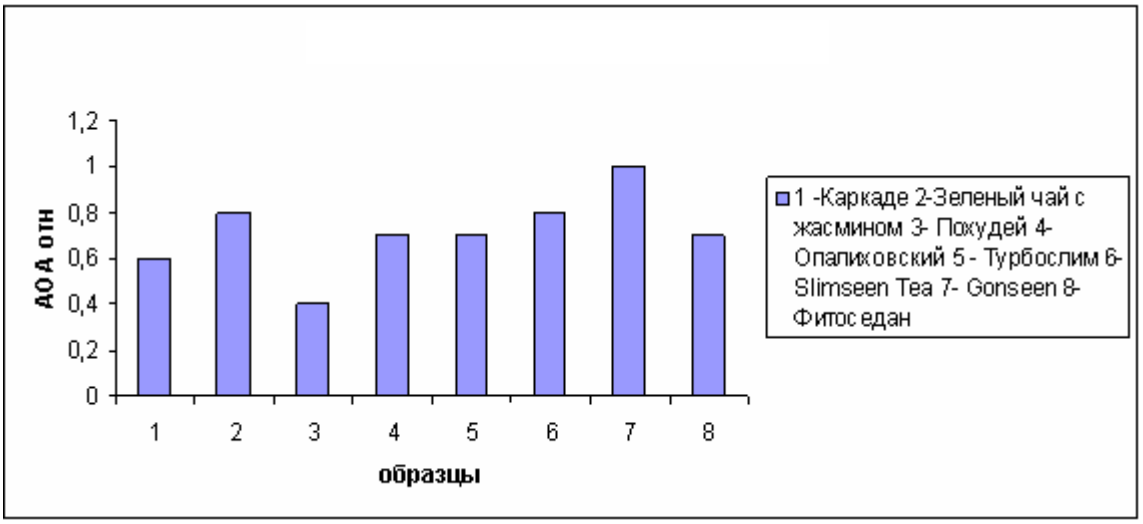


Рис. Шкала относительной АОА

По полученным данным наибольшее значение АОА, выявленное разными методами, у фиточая Dr.Nona Gonseen (Израиль). Предложенная шкала коррелирует с полученными точечными результатами.

Выводы.

Установлено, что исследуемые фиточаи и фитосборы обладают выраженной антиоксидантой активностью; оценка АОА, проведенная разными методами, имеет четкую корелляционную зависимость; простота и доступность предложенного метода с использованием разработанной шкалы позволяет рекомендовать его в качестве скринингового теста для оценки сохранности биологической активности парафармацевтиков.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-инновационные кадры России» на 2009/2013 годы (ГК П996, тема проекта «Использование инструментальных методов анализа в оценке структурных особенностей и физико-химических свойств наноразмерных энтеросорбентов»).

Литература

1. Антиоксидантная активность настоев чая / А.А. Федосеева, О.С. Лебедкова, Л.В. Каниболоцкая, А.И. Шендрик // Химия растительного сырья. – 2008. – № 3. – С. 123-127.
2. Габрук, Н.Г. Кинетический метод определения антиоксидантной активности растительных экстрактов / Н.Г. Габрук, Н.П. Лопатин, И.И. Олейникова // Рефераты докладов II Международного симпозиума «Аналитика и аналитики» / Воронеж. гос. технол. акад. – Воронеж : ВГТА, 2008. – Т. 2. – С. 565.
3. Roginsky, V., Barsukova T. Total chain – breaking antioxidant capability of some beverages as determined by Clark electrode technique// J. of Medicinal Food. – 2001. – 4, №4. – С.219 –229.
4. Sato, M., Ramarathnam N., Suzuki Y., Ohkubo T., Takeuchi M., Ochi H. Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources// J. Agr. and Food Chem. – 1996. – 44, №1. – С. 37 – 41.
5. ГОСТ 19885-74. Чай. Методы определения содержания танина и кофеина. – М., 1974. – 5 с.
6. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах /Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.

THE RELATIVE VALUATION OF THE ANTYOXIDANTE ACTIVYTY OF FITO-TEAS AND FITO-MIXTURES

N.G. GABRUK
I.I. OLEYNIKOVA
LE VAN THUAN
T.A. SHUTEEVA

Belgorod National Research University

e-mail: Gabruk@bsu.edu.ru, oleynikova@bsu.edu.ru

In this article the antioxidant activity (AOA) of fito-teas and fito-mixtures has been investigated by different methods. The relative valuation of AOA of different products has been done, the correlated dependance is obtained.

Key words: antioxidant activity, fito-tea, fito-mixtures

УДК 615.322:634.18

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ И ЛИСТЬЕВ СЛИВЫ КОЛЮЧЕЙ (PRUNUS SPINOSA L.)

И.А. САФОНОВА[1]
В.Я. ЯЦЮК[1]
А.А.ФАТЬЯНОВ[1]
А.А.САФОНОВ[2]

[1] Курский государственный медицинскийуниверситет

[2] МБОУ лицей №6, г. Курск

e-mail: Isafon@yandex.ru

Впервые изучен элементный состав листьев и плодов сливы колючей (Prunus spinosa L.). Определение 27 элементов проводилось методом испарения на спектрографе ДСФ-8-1. Установлены закономерности в уровнях накопления элементов в разных частях растения, сделан вывод о перспективности использования листьев и плодов растения для создания новых лекарственных и косметических препаратов.

Ключевые слова: макроэлементы, микроэлементы, элементный состав. слива колючая (Prunus spinosa L.), розоцветные, Rosaceae.

Биологическая роль минеральных веществ в настоящее время не ставится под сомнение. При их недостатке в организме человека и животных нарушаются важнейшие биохимические процессы и состояния (обмен веществ, тканевое дыхание, процессы детоксикации, кроветворения, кислотно-основный и ионный состав, реологические свойства крови и др.). [1, 6] В связи с этим поиск новых растительных источников микро- и макроэлементов является актуальным.

Целью настоящего исследования было изучение минерального состава наземной части (листьев и плодов) сливы колючей (Prunus spinosa L.) Растение широко распространено в дикорастущем виде и культуре. Зрелые плоды применяют для изготовления варенья, джемов, маринадов, компотов, кваса. Незрелые маринованные плоды сливы колючей – это заменитель маслин во Франции. Высушенные и поджаренные плоды, сухие листья издавна использовались как чайные суррогат [3, 4]

Все органы растения широко используются в народной медицине. Сок и настой плодов обладает антибактериальной, антифаговой, протистоцидной активностью. Сухие плоды, корни, отвар коры, настои и отвары ветвей, листьев и цветков оказывают слабительное действие, в то время как жидкий экстракт сухих плодов – закрепляющее. Настои и отвары листьев и цветков проявляют диуретическую, отхаркивающую, спазмолитическую, противовоспалительную, миотропную активность и понижают проницаемость сосудов. [2, 3, 4]

Из данных литературы известно, что в растении содержится богатый комплекс биологически активных веществ: углеводы, пектины, тритерпеноиды; стероиды, витамины, кумарины, дубильные вещества, флавоноиды; антоцианы; фенолкарбоновые кислоты, резвератрол и др. [2-4, 6-10] Однако сведения о минеральном составе в литературе отсутствуют.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования были выбраны листья сливы колючей, собранные до и после цветения, а также зрелые плоды (околоплодник) этого растения. Все объекты заготовлены на территории Курской области в 2010 году. Определение элементного состава проводили полуколичественным методом испарения на спектрометре ДФС-8-1. Анализ проводили с помощью атласа спектральных линий и спектров стандартов с погрешностью не более 2% в пересчете на золу.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные, полученные при исследовании содержания элементов в наземной части сливы колючей, представлены в табл. № 1. В различных частях этого растения обнаружены 27 элементов. Установлено, что листья до цветени и плоды содержат 4 макро- и 20 микроэлементов, а листья после

цветения соответственно 4 и 22 элемента. Как видно из таблицы, изученные части растения имеют схожий качественный элементный состав, однако количественное содержание минеральных веществ варьирует.

Во всех исследованных образцах обнаружены макроэлементы (K, Ca, P, Na) и микроэлементы (Mg, Fe, B, Al, Si, Cu, Zn, Pb, Ag, Mo, B, Ba, Sr, Mn, Ni, Ti, V, Cr, Be).

Таблица

Минеральный состав листьев и плодов сливы колючей (% содержание в золе)

№	Сырье / Элемент	Листья (до цветения)	Листья (после цветения)	Плоды
	Макроэлементы			
1	Фосфор (P)	3,000	5,000	5,000
2	Калий (K)	30,000	30,000	30,000
3	Натрий (Na)	0,600	0,600	1,500
4	Кальций (Ca)	10,000	5,000	1,500
Микроэлементы				
1	Железо (Fe)	0,200	0,300	0,100
2	Магний (Mg)	2,000	5,000	3,000
3	Алюминий (Al)	0,300	0,500	0,100
4	Кремний (Si)	2,000	3,000	0,300
5	Медь (Cu)	0,005	0,005	0,008
6	Цинк (Zn)	0,010	0,030	0,006
7	Свинец (Pb)	0,010	0,006	0,0006
8	Серебро (Ag)	0,00001	0,00001	0,000015
9	Молибден (Mo)	0,0001	0,0003	0,0001
10	Барий (Ba)	0,050	0,020	0,020
11	Стронций (Sr)	0,060	0,050	0,030
12	Бор (B)	0,003	0,100	0,060
13	Марганец (Mn)	0,100	0,150	0,030
14	Никель (Ni)	0,002	0,002	0,002
15	Титан (Ti)	0,020	0,030	0,010
16	Ванадий (V)	0,0003	0,0005	0,0001
17	Хром (Cr)	0,001	0,002	0,001
18	Цирконий (Zr)	0,001	0,002	-
19	Бериллий (Be)	0,00005	0,00005	0,00005
20	Висмут (Bi)	-	-	-
21	Олово (Sn)	-	0,0003	0,002
22	Галлий (Ga)	0,0001	0,0002	-
23	Литий (Li)	-	-	0,001
24	Кобальт (Co)	-	0,0001	-
	Суммарно	48,4 %	49, 8%	47,7%

Выявлены следующие закономерности содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов: в листьях до цветения – K > Ca > P > Mg = Si > Na > Al > Fe > Mn > Sr > Ba > Ti > Pb = Zn > Cu > B > Ni > Zr = Cr > V = Mo = Ga > Be > Ag; в листьях

после цветения: – K > Ca = P = Mg > Si > Na > Al > Fe > Mn > B > Sr > Ti = Zn > Ba > Pb > Cu > Ni = Zr = Cr > V > Sn = Mo > Ga > Co > Be > Ag; в плодах: – K > P > Mg > Ca = Na > Si > Al = Fe > B > Mn = Sr > Ba > Ti > Cu > Zn > Ni = Sn > Li = Cr > Pb > V = Mo > Be > Ag. В изучаемых видах сырья среди макроэлементов преобладает калий, среди микроэлементов – магний, кремний, алюминий, железо и марганец. Содержание токсичных элементов не превышает предельно допустимых уровней для овощей и фруктов [5] После цветения в листьях уменьшается содержание кальция, бария, стронция, возрастает содержание фосфора, кремния, железа, алюминия, цинка, молибдена, бора, марганца, титана, ванадия, хрома, циркония; остается неизменным содержание калия, натрия, меди, серебра, никеля и бериллия; появляются олово и кобальт. Элементный состав листьев и плодов немного отличается. В листьях отсутствует литий, но обнаружены галлий и кобальт. По содержанию калия, фосфора, молибдена, бериллия, никеля, бария листья после цветения соответствуют плодам, а по содержанию железа, кальция, магния, алюминия, кремния, цинка, молибдена, бора, марганца листья даже превосходят плоды, широко используемые как источник витаминов и микроэлементов. Все это указывает на перспективность дальнейших исследований листьев и плодов сливы колючей в плане создания компонентов новых лекарственных и косметических препаратов.

Литература

1. Борисова, О.О. Питание спортсменов : учеб.-метод. пособие / О.О. Борисова. – СПб. : Стратегия будущего, 2006. – 114 с.

2. Йорданов, Д. Фитотерапия. 2-е изд. / Д. Йорданов, Д. Наколов, П. Бойчинов. – София, 1970. – 342с.

3. Лекарственные растения: Терн [Электронный ресурс] / Справочно-информационный интернет–портал «Медицина. Харьков», 2008. – Режим доступа: http://www.medicina.kharkov.ua/herbal/tern.html, свободный. –Загл. с экрана.

4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae. –Л. : Наука, 1987. –326 с.

5. Сан-Пин 2.3.2.1078-01. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – М., 2001. – 43 с.

6. Сафонова, И.А. Изучение фенольных соединений листьев сливы колючей (Prunus spinosa L.) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / И.А.Сафонова, В.Я. Яцюк // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина.Фармация. – 2011. – № 4 (99), вып. 13. – С. 165-169.

7.Сафонова, И.А. Изучение элементного состава наземной части рябины обыкновенной (Sorbus aucuparia L.) / И.А.Сафонова, В.Я. Яцюк, Н.В. Костебелов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина.Фармация. – 2011. – № 22 (117), вып. 16/2. – С. 168-170.

8. Olszewska, M. Flavonoids from the flowers of Prunus spinosa L. Acta polonia pharmaceutica / M. Olszewska, M. Wolbis. –2001. – V. 58, № 5. –P. 367-372.

9. Olszewska, M. Further flavonoids from the flowers of Prunus spinosa L. : Acta polonia pharmaceutica / M. Olszewska, M. Wolbiś. – 2002. – V. 59, № 2. – P. 133-137.

10. Wolbis, M. Triterpenes and sterols in the flowers and leaves of Prunus spinosa L. (Rosaceae). Acta poloniae pharmaceutica / M. Wolbis, M. Olszewska, W. J. Wesolowski. – 2001. – V. 58, № 6. – P. 459-462.

STUDIYNG OF ELEMENTAL COMPOSITION OF PRUNUS SPINOSA (L.) FRUITS AND LEAVES

I. A. SAFONOVA[1]
V.Y. YATZUK[1]
A.A. FATYANOV[1]
A.A. SAFONOV[2]

[1] Kursk State Medical University

[2] Lyceum № 6, Kursk

e-mail: Isafon@yandex.ru

The elemental composition of the aboveground part of Prunus spinosa L. was studied for the first time. The estimation of 27 elements was performed by evaporation method in a spectrograph DSF-8-1. Pattern in the levels of accumulation of elements in different parts of the plant is established. The conclusion about the prospects of Prunus spinosa leaves and fruits using to create new medicines and cosmetics was made.

Key words: macroelements, microelements, Prunus spinosa L., elemental composition, Rosaceae.

УДК 615.072

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ГИДРОХИНОНА

Е.К. ГУЗЕВ[1,2]
К.В. НОЗДРИН[1,2]
К.С. ГУЗЕВ[1]

[1] ЗАО «Ретиноиды», г.Москва

[2] Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

e-mail: gyzb@yandex.ru

В статье изложены результаты выбора оптимальных методов, подтверждающих показатель «Подлинность» гидрохинона как фармацевтической субстанции. В качестве возможных были рассмотрены как традиционные методы фармацевтического анализа, так и методы ИК- и УФ-спектроскопии, а также метод ВЭЖХ. В результате установлено, что все три метода обладают достаточной специфичностью и позволяют подтвердить подлинность гидрохинона.

Ключевые слова: физико-химические методы, подлинность, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, ВЭЖХ, гидрохинон.

Гидрохинон – это двухатомный фенол, в структуре которого гидроксильные группы располагаются в пара-положении. В середине XIX столетия гидрохинон широко использовался как антипирическое и антисептическое средство, однако с получением более эффективных лекарственных веществ его перестали применять в медицине [2]. В последнее десятилетие внимание к гидрохинону вновь возросло, и это связано с его способностью угнетать продукцию меланина в клетках кожи, что может использоваться для лечения гиперпигментации [6, 7]. В Американской Фармакопее имеются монографии о субстанции гидрохинон и лекарственные препараты с его содержанием [5]. В России в продаже имеются косметические средства, в состав которых входит гидрохинон, однако в качестве фармацевтической субстанции он не зарегистрирован. В настоящее время ЗАО «Ретиноиды» предпринимает шаги по исследованию его фармакологических свойств с целью регистрации субстанции гидрохинон и мягкой лекарственной формы с его содержанием [1].

Традиционно для проведения испытаний на подлинность широко применяются цветные реакции. В литературе описан ряд реакций, используемых для качественного обнаружения гидрохинона [3]. Некоторые из них, наиболее часто встречающиеся, представлены в таблице.

Из таблицы видно, что для идентификации гидрохинона можно предложить несколько цветных реакций. Однако не все они обладают специфичностью, так как характерны для многих соединений фенольной природы; при этом нужно отметить, что реакция с раствором хлорида железа всё-таки позволяет отличить гидрохинон от родственных соединений. Кроме того, для проведения этих реакций необходимы довольно труднодоступные реактивы, что осложняет применение этих методик при рутинном фармацевтическом анализе. Поэтому на следующем этапе мы обратили внимание на физико-химические методы подтверждения подлинности гидрохинона.

Для выявления современных тенденций в разработке методов идентификации фармацевтических субстанций мы обратились к работе Е.Л. Ковалёвой, в которой представлены сравнительные данные по методам стандартизации субстанций, полученные в результате анализа более 2000 монографий из Фармакопеи США и Европейской Фармакопеи. Показано, что при описании раздела «Подлинность» более 70% монографий рекомендуют применять метод ИК-спектроскопии. Метод УФ-спектроскопиии с использованием внешнего стандарта чаще упоминается в Фармакопее США. При описании раздела «Подлинность» встречаются различные виды хроматографии. В Фармакопее США хроматография используется в 26% случаев, а в Европейской Фармакопее – в 18%.

Интересно, что в Американской Фармакопее чаще рекомендуется метод ВЭЖХ, а в Европейской Фармакопее предпочтение отдаётся методу ТСХ [4]. Для установления отечественных тенденций в подходах к подтверждению подлинности гидрохинона нами были проанализированы монографии, включённые в ГФ XII издания. Установлено,

что отечественные разработчики лекарственных средств в разделе «Подлинность» чаще всего используют спектральные методы: в ИК-области спектра – 96%, в УФ-области спектра – 66%, что соответствует зарубежным тенденциям. Хроматография используется довольно редко – всего в 7%, в то время как качественные реакции на функциональные группы описаны в 74% монографий.

Таблица

Качественные реакции на гидрохинон

Реактив	Результат	Примечание
Хлорид железа (III)	Зеленоватое окрашивание, переходящее в жёлтое	—
Бромная вода	Образуется белый осадок	Реакция проводится в щелочной среде
Реактив Несслера	Чёрное окрашивание	Реакция проводится на фильтровальной бумаге
Орто-фталевый альдегид	Фиолетовое окрашивание раствора	Окрашивание появляется в течение нескольких минут
Пара-фталевый альдегид	Окрашивание раствора в коричневый цвет	Окрашивание появляется в течение нескольких минут
Флороглюцин	Окрашивание раствора в оранжево-красный цвет	Интенсивность окраски зависит от концентрации гидрохинона
Нитрит натрия	Жёлтая окраска раствора	Жёлтая окраска раствора наблюдается при нагревании. При добавлении 15 % раствора гидроксида натрия раствор темнеет
Фосфорно-молибденовая кислота	Синее окрашивание раствора	Реакцию проводят в воде или эфире

Таким образом, с учётом современных подходов к стандартизации фармацевтических субстанций, наше внимание было обращено на инструментальные физико-химические методы подтверждения подлинности гидрохинона.

Целью настоящей работы стал выбор оптимальных методов подтверждения подлинности гидрохинона как фармацевтической субстанции.

Объекты и методы исследования.

Объектами исследования служили четыре образца отечественного гидрохинона, произведённого по ГОСТу 19627-74, и стандартный образец гидрохинона (Sigma, кат. № H9003); также использовали его структурные изомеры, отличающиеся положениями гидроксильных групп в бензольном кольце: резорцин(Sigma, кат. № 16101) и пирокатехин (Sigma, кат. № C9510). Регистрацию спектров в области от 2500 до 600 $см^{-1}$ проводили на спектрометре с Фурье-преобразованием ИнфраЛЮМ ФТ-02 в таблетке калия бромида (1:100).

УФ-спектры поглощения исследуемых веществ, растворённых в изопропиловом спирте в концентрации около 20 мкг/мл, получали на спектрофотометре Schimadzu UV-1700 в диапазоне длин волн от 250 до 320 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм, относительно чистого растворителя. Определяли форму спектра, а также характерные максимумы поглощения.

При хроматографировании использовали жидкостный хроматограф высокого давления Shimadzu LC-20 с диодно-матричным детектором, колонкой Phenomenex Luna CN, 150 × 4,6 мм (5 мкм). Скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин. Элюент – 5 *м*Моль уксусная кислота. Детектирование проводили при длине волны, равной 280 нм. Готовили растворы гидрохинона, резорцина и пирокатехина в концентрации 5 мг/л, а также раствор, содержащий все три соединения.

Полученные результаты.

Для установления возможности идентификации гидрохинона с помощью метода ИК-спектроскопии изучали спектры гидрохинона, резорцина и пирокатехина (рис. 1 и 2).

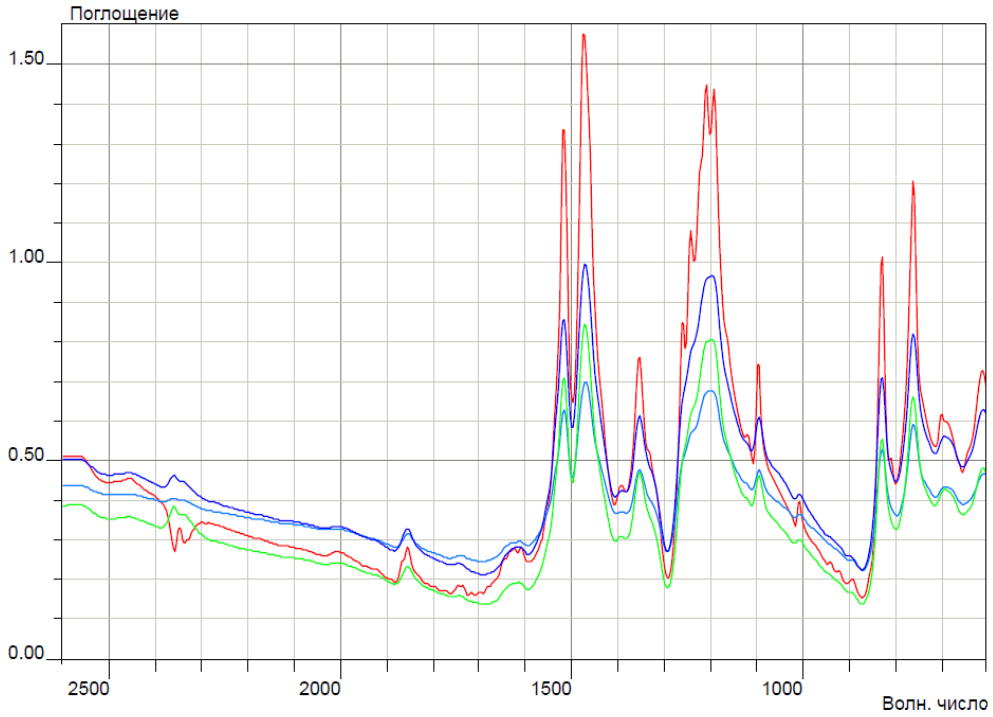


Рис. 1. ИК-спектры различных образцов гидрохинона

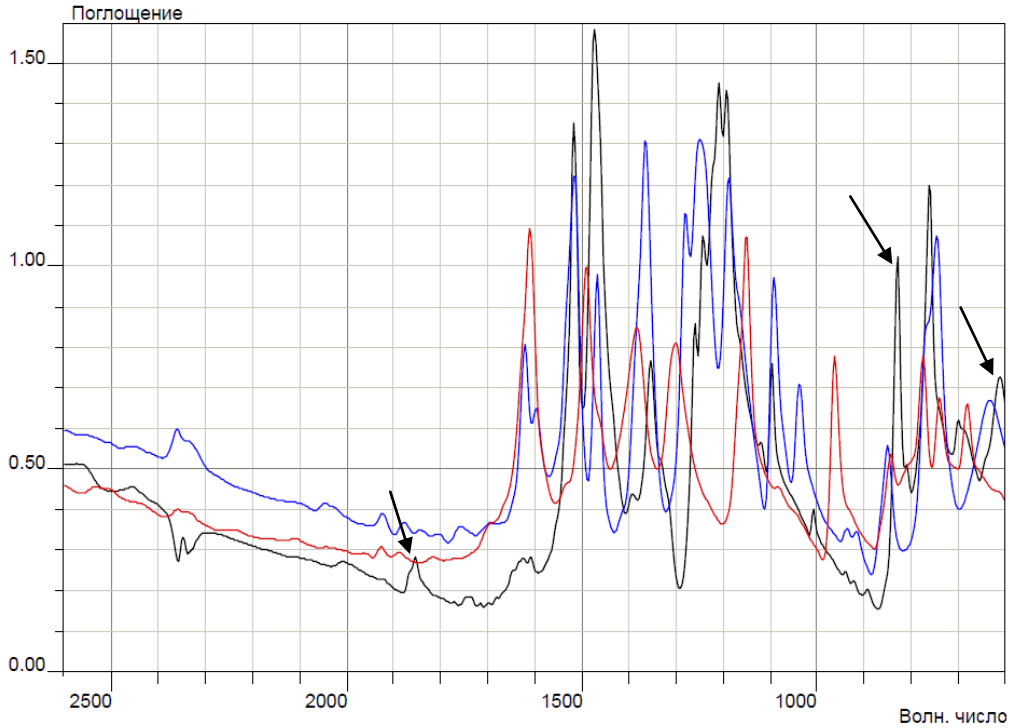


Рис. 2. ИК-спектры гидрохинона (чёрный), резорцина (красный) и пирокатехина (синий)

Сравнение ИК-спектров различных образцов гидрохинона со стандартным образцом показало полное соответствие всех полос поглощения. Сравнение спектра гидрохинона со спектрами пирокатехина и резорцина позволило выделить наиболее важные полосы поглощения, позволяющие дифференцировать эти соединения. Так, в ИК-

спектрах этих соединений имеются общие, характерные для них полосы поглощения. В то же время полосы поглощения при 610, 828 и 1855 см$^{-1}$ являются характерными только для гидрохинона (отмечены стрелками).

Таким образом, данные ИК-спектроскопии показали, что этот метод может быть использован для подтверждения подлинности субстанции гидрохинон.

Для установления возможности использования метода УФ-спектроскопии для подтверждения подлинности, кроме гидрохинона, регистрировали спектры резорцина и пирокатехина (рис. 3).

УФ-спектр поглощения резорцина показал, что для него характерно наличие максимумов при 276 нм, 282 нм; причём обнаруженные максимумы обусловливают характерную форму спектра. В спектре поглощения пирокатехина присутствует один максимум при 278 нм. Спектр поглощения гидрохинона характерен наличием максимума при 293 нм.

Полученные данные свидетельствуют, что спектры таких близких по строению соединений, как гидрохинон, резорцин и пирокатехин, в УФ-области отличаются между собой как по форме, так и по обнаруженным максимумам. Установленный факт также свидетельствует о возможности использования метода УФ-спектроскопии для подтверждения подлинности гидрохинона.

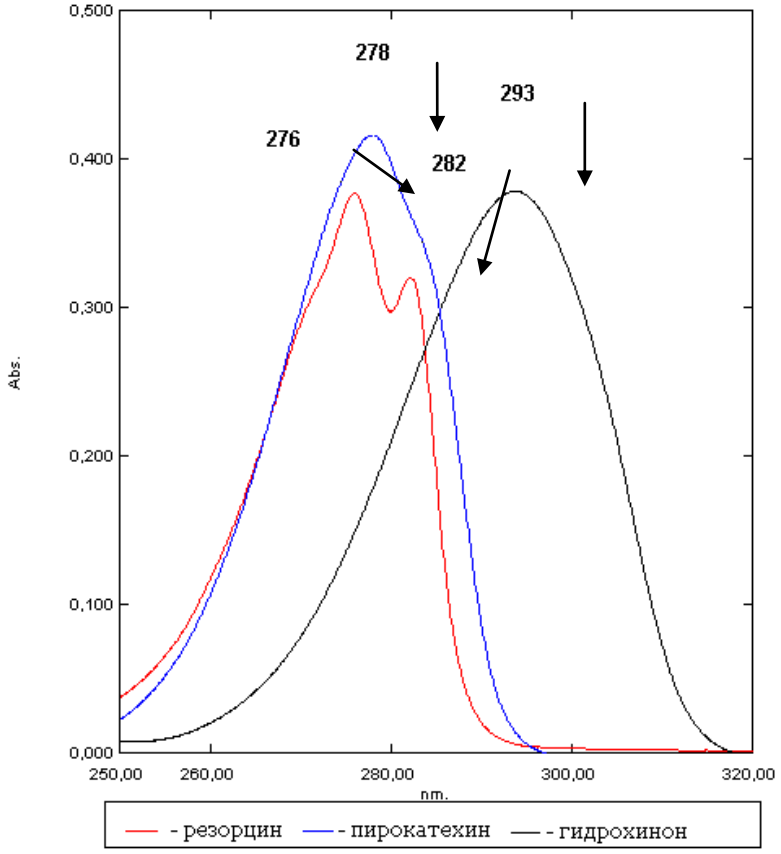


Рис. 3. УФ-спектры поглощения резорцина (С=20,0 мкг/мл), пирокатехина (С=24,4 мкг/мл) и гидрохинона (С=20,5 мкг/мл)

Хроматограмма смеси гидрохинона, резорцина и пирокатехина представлена на рис. 4. Установлено, что хроматографическая методика позволяет добиться разделения компонентов смеси. Время удерживания гидрохинона составило 3,6 мин., резорцина и пирокатехина – 4,8 и 5,4 мин. соответственно, что совпадает с временем удерживания, полученным в ходе хроматографирования индивидуальных растворов. Это позволяет считать данную методику пригодной для подтверждения подлинности гидрохинона.

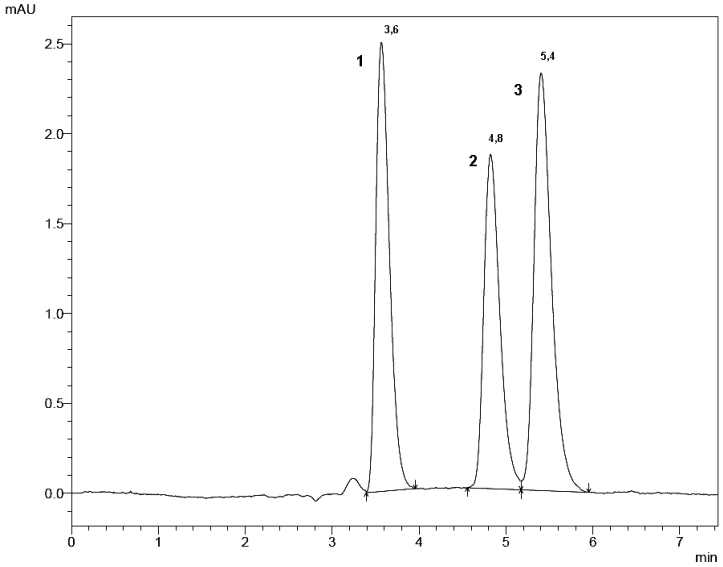


Рис. 4. Хроматограммы гидрохинона (1) резорцина (2) и пирокатехина (3)

Полученные результаты свидетельствуют, что все рассмотренные инструментальные методы обладают довольно высокой специфичностью, способствуют различению гидрохинона среди его структурных изомеров и могут быть использованы для подтверждения подлинности субстанции. Для включения в нормативную документацию можно рекомендовать метод ИК-спектроскопии в том случае, если не предусмотрены хроматографические методики для иных показателей («Посторонние примеси», «Количественное определение»). Если таковые присутствуют, более рациональным представляется использование метода ВЭЖХ с применением диодно-матричного детектора, позволяющего контролировать УФ-спектр.

Литература

1.Алексеев, А.Г. Меланоциты кожи / А.Г. Алексеев, В.В. Банин, В.И. Ноздрин // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 5. – С. 75-76.

2. Антаев, А. Н. Материалы для фармакологии гидрохинона : дис. ... д-ра мед. наук / А.Н. Антаев. – 1887. – 94 с.

3. Коренман, И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман ; под ред. А.К. Бабко. – М. : Химия, 1970. – С. 256.

4. Ковалёва, Е.Л. Совершенствование методологических подходов к обеспечению качества и стандартизации фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки» : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Е.Л. Ковалёва. – М., 2010. – 49 с.

5. Фармакопея США: USP 29: Национальный формуляр: NF 24 / пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 406.

6. Wester, R.C. Human in vivo and in vitro hydroquinone topical bioavailability, metabolism, disposition / R.C. Wester, J. Melendres, X. Hui et al. // J. Toxicol. Environ Health. – 1998. – Vol. 54,№ 4. – P. 301-317.

7. Westerhof, W. Hydroquinone and its dermatology – a potential health risk / W. Westerhof, T.J. Kooyers // J. of Cosmetic Dermatology. – 2005. – № 5. – P. 55-59.

DEVELOPMENT OF METHODS FOR CONFIRMATION OF HYDROQUINONE AUTHENTICITY

E.K. GUZEV[1,2]
K.V. NOZDRIN[1,2]
K.S. GUZEV[1]

[1] J.-s.c. "Retinoids"

[2] Moscow State Medical University

e-mail:gyzb@yandex.ru

The article presents the results of the choice of optimal methods for confirming of the indicator "Authenticity" of hydroquinone as a pharmaceutical substance. Methods of IR and UV spectroscopy and HPLC have been considered as possible. It has been found, that all three methods have a sufficient specificity and make it possible to confirm the authenticity of hydroquinone.

Key words: physical-chemical methods, the authenticity, IR-spectroscopy, UV- spectroscopy, HPLC, hydroquinone.

УДК 615.015.14.322:633.791

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОЦЕСС ЭКСТРАГИРОВАНИЯ СОПЛОДИЙ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Г.В. АЮПОВА
Г.М. ЛАТЫПОВА
Е.Д. БАТЫРОВА
Д.Ф. ГАЛИМОВА

Башкирский государственный медицинский университет

e-mail: ayupova2007@mail.ru

Исследованы основные параметры экстрагирования соплодий хмеля обыкновенного.

При определении вида экстрагента, степени измельчения, времени настаивания и модуля экстракции основными критериями были сумма флавоноидов и сумма ацилфлороглюцидов в извлечениях. Предложен способ экстрагирования и вид экстрагента.

Ключевые слова: соплодия хмеля обыкновенного, факторы экстрагирования, сумма флавоноидов, сумма ацилфлороглюцидов, бисмацерация, перколяция, реперколяция.

В основе технологии получения всех фитопрепаратов находится процесс экстрагирования суммы биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья. Соплодия хмеля обыкновенного Humulus lupulus (L.), сем. Коноплевые – Canabeaceae широко используются в пищевой промышленности (пивоваренной, хлебопекарной и др.), в парфюмерно-косметической отрасли. Кроме того шишки хмеля в нативном и переработанном виде, благодаря богатому комплексу содержащихся в них БАВ (эфирные масла, горькие гликозиды, фитогормоны, органические кислоты, флавоноиды (кверцетин, рутин, мирицетин, кемпферол и др.), витамины группы В, РР, С, Н, токоферол, аминокислоты, кумарины, дубильные вещества, пектиновые вещества, алкалоиды и др.), нашли применение в медицине. Препараты хмеля оказывают седативное, нейротропное, противовоспалительное, противоязвенное, капилляроукрепляющее, антиоксидантное, болеутоляющее, снотворное действие [3, 4]. Безусловный интерес представляет изучение сырья соплодий хмеля, произрастающего на территории Республики Башкортостан, и извлечений из него на содержание суммы флавоноидов и производных ацилфлороглюцидов, которые были выбраны основными критериями для исследования факторов экстрагирования.

Фенольные соединения шишек хмеля представлены флавоноидами, антоциан динами, катехинами и фенолкарбоновыми кислотами. Флавоноиды хмеля относятся к разным химическим группам – флавонам, изофлавонам, флавонолам, флаванолам, флавононам, халконам, антоцианидинам. Общее содержание флавоноидов в хмеле разного происхождения колеблется (в пересчете на рутин) не менее 0,3% (в зависимости от массы абсолютно сухого вещества) [6].

Горечи хмеля, относящиеся к полипетидам ацилфлорглюцинового типа, – смесь кислых и смолистых веществ. Они имеют алициклическое строение и являются производными флорглюцина. Содержание суммы производных ацилфлороглюцидов (в пересчете на гумулон, лупулон, гулупон) составляет не менее 10,0% [6].

Материалы и методы исследования.

В качестве лекарственного растительного сырья использованы соплодия хмеля обыкновенного, произрастающего на территории Благовещенского района Республики Башкортостан. Сырье было собрано и высушено в соответствии с требованиями ГФ.

Как возможные экстрагенты нами были использованы вода очищенная, спирт этиловый концентрации 40, 50, 70, 90%, а также водно-спиртовые растворы в сочетании с растворами поверхностно-активных веществ додецилсульфата натрия и твина-80.

При определении основных параметров экстрагирования (вид экстрагента, степень измельчения, время настаивания, модуль экстракции, способ экстрагирования) качество полученных извлечений из сырья хмеля обыкновенного оценивали по крите-

рию – количественное содержание суммы флавоноидов (по ранее разработанной нами методике) и суммы ацилфлороглюцидов (АФГ) [5,6].

Методика количественного определения суммы флавоноидов в извлечениях.

1 мл извлечения соплодий хмеля помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл 8% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом и 0,1 мл кислоты уксусной разведенной. Объем раствора доводили тем же спиртом до метки и оставляли на 30 минут.

Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 408 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл извлечения и 0,1 мл кислоты уксусной разведенной, доведенный 70% спиртом этиловым до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора ГСО рутина, приготовленного аналогично испытуемому раствору. Для приготовления указанного раствора брали 1 мл раствора стандартного образца рутина.

Содержание суммы флавоноидов в процентах (X) в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье вычисляется по формуле (X):

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 2 \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца (ГСО) рутина;

m – масса сырья, г;

m_0 – масса ГСО рутина, г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Приготовление 8% раствора алюминия хлорида в спирте. 8 г алюминия хлорида растворяют в 100 мл 95% спирта и тщательно перемешивают.

Раствор хранят при комнатной температуре в течение 1 месяца в колбе со шлифом.

Приготовление раствора стандартного образца рутина. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца ГСО рутина (ФС 42-2508-87), в пересчете на сухое вещество (определение влаги проводили по методу Фишера), помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 85 мл 70% спирта этилового при нагревании на водяной бане до полного растворения. Затем охлаждали, объем раствора доводили до метки тем же спиртом ,и раствор перемешивали.

Количественное определение суммы ацилфлороглюцидов (лупулон, гумулон, гулупон и др.) в полученных извлечениях проводили следующим образом: 1 мл извлечения помещали в колбу вместимостью 250 мл, растворяли в 100 мл 95% спирта этилового, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титровали 0,05М водно-спиртовым раствором калия гидроокиси до появления неисчезающей красной окраски.

Содержание суммы АФГ (X) в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0{,}02 \cdot 100 \cdot K}{1},$$

где V – объем 0,05М раствора калия гидроокиси, пошедшего на титрование, мл;

0,02 – количество ацилфлороглюцидов (лупулон, гумулон, гулупон и др.– среднее значение), соответствующее 1 мл 0,05М раствора калия гидроокиси, г;

1 – объем препарата, взятый для анализа, мл;

К – поправочный коэффициент к титру 0,05М раствора калия гидроокиси.

Результаты и их обсуждение.

Одним из важнейших факторов экстракции, влияющих на скорость и полноту извлечения действующих веществ, является подбор оптимального экстрагента [1, 2].

Ранее нами были определены технологические характеристики исследуемых образцов соплодий хмеля обыкновенного (табл. 1), необходимых для выбора оптимального метода экстрагирования, расчета количества сырья и экстрагента.

Таблица 1

Технологические характеристики соплодий хмеля обыкновенного

№ п/п	Показатель		Значение
1	Фракционный состав		
		d < 0,5	76,00
		0,5 < d < 1	4,70
		1 < d < 2	18,90
		2 < d < 3	14,20
		3 < d < 4,25	8,60
		4,25 < d < 5	18,70
		5 < d < 5,5	6,10
2	Насыпная масса (Hμ), г/см³		0,04
3	Угол естественного откоса (φ),°		47
4	Степень набухания в воде		3,9
5	Степень набухания в этаноле 70°		3,85
6	Коэффициент поглощения воды		4,85±0,11
7	Коэффициент поглощения этанола 70°		3,85±0,28

Комплекс биологически активных веществ соплодий хмеля обыкновенного представлен в основном полифенольными соединениями и органическими кислотами, поэтому необходимо было выбрать экстрагент, который максимально полно растворял и извлекал обе группы веществ.

Известно, что для суммы флавоноидов, как и для органических кислот, одним из оптимальных растворителей является этиловый спирт. Однако для группы флавоноидов, имеющих более трех гликозидных остатков, наилучшим экстрагентом является вода. Кроме того, согласно некоторым данным [1] при добавлении к экстрагенту поверхностно-активных веществ увеличивается выход действующих компонентов. В результате анализа литературных данных нами были выбраны в качестве экстрагента вода очищенная, спирт этиловый различной концентрации (40, 50, 70, 90%), а также водно-спиртовые растворы поверхностно-активных веществ. Составы экстрагентов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Составы экстрагентов, используемые в эксперименте

Номер состава	Состав экстрагента	Внешний вид извлечения соплодий хмеля
№1	Вода очищенная	Желто-коричневая мутная жидкость, при отстаивании появляется значительный осадок
№2	40% этанол	Темная красно-оранжевая мутная жидкость, после отстаивания становится прозрачной, появляется осадок
№3	50% этанол	Темная оранжевая опалесцирующая жидкость, при отстаивании появляется осадок
№4	70% этанол	Темная, насыщенная, желто-зеленая опалесцирующая жидкость, при отстаивании дает небольшой осадок
№5	90% этанол	Темная, насыщенная, желто-коричневая мутная жидкость, при отстаивании незначительный осадок
№6	40% этанол+0,5% раствор додецилсульфата натрия	Темная красно-оранжевая мутная жидкость
№7	70% этанол+0,5% раствор додецилсульфата натрия	Темная, насыщенная, желто-зеленая мутная жидкость
№8	40% этанол+0,5% раствор твин-80	Темная красно-оранжевая мутная жидкость, после отстаивания не становится прозрачной, пенится при небольшом взбалтывании
№9	70% этанол+0,5% раствор твин-80	Темная, насыщенная, желто-зеленая мутная жидкость, после отстаивания мутность не исчезает, пенится при небольшом взбалтывании

Экстрагирование соплодий хмеля обыкновенного различными экстрагентами проводили из навесок одной и той же серии сырья, при одинаковых условиях, соотношение сырье-экстрагент 1:10.

Параметрами определения эффективности экстракции служили выход суммы флавоноидов, который определялся методом спектрофотометрии, и выход суммы ацилфлороглюцидов, количественное определение которых проводилось титриметрическим методом. Полученные данные представлены на рис. 1 и 2.

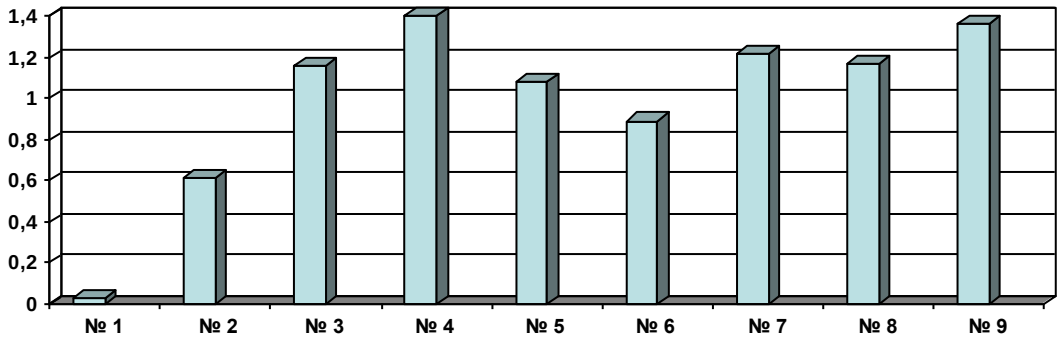


Рис. 1. Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в извлечениях в зависимости от экстрагента

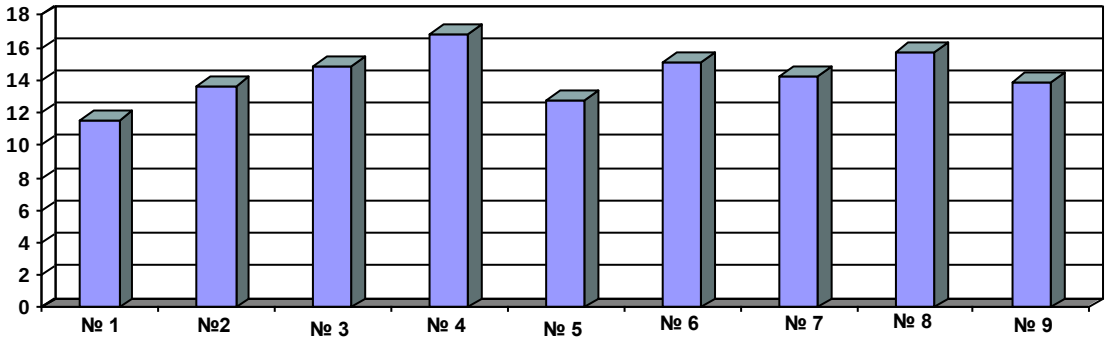


Рис. 2. Количественное содержание суммы АФГ в извлечениях в зависимости от вида экстрагента

Полученные данные свидетельствуют, что в извлечениях из соплодий хмеля максимальное содержание суммы флавоноидов и суммы АФГ достигается при экстрагировании 70% этанолом.

Использование растворов поверхностно-активных веществ не обеспечивает более высокую степень извлечения действующих компонентов, но ухудшает качество извлечений (появляется мутность растворов, наблюдается повышенное пенообразование в случае использования твина-80), поэтому в дальнейших исследованиях эти составы нами в качестве экстрагентов не рассматривались.

Немаловажное значение для процесса экстрагирования имеет степень измельчения сырья, от которого будет зависеть площадь поверхности соприкосновения фаз и процесс массопереноса биологически активных веществ. При очень сильном измельчении наблюдается увеличение количества балластных веществ в вытяжке, ее помутнение, что значительно увеличивает количество и длительность технологических операций для получения извлечений надлежащего качества [1, 2].

Оптимальный размер частиц для процесса экстрагирования сырья хмеля обыкновенного определяли по количественному содержанию суммы флавоноидов и суммы АФГ в извлечениях, полученных путем экстракции сырья 70% этанолом с размером частиц, проходящих через сито диаметром 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мм. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние степени измельчения сырья хмеля обыкновенного на выход суммы флавоноидов, в пересчете на рутин (в %), и суммы АФГ в извлечениях

Номера сит	Степень измельчения, мм	Выход суммы флавоноидов (по рутину)	Выход суммы АФГ
№ 1	< 1	0,03±0,126	16,8±0,427
№ 2	1-2	0,79±0,117	16,5±0.495
№ 3	2-3	1,61±0,122	14,3±0,552
№ 4	3 4	1,40±0,110	13,0±0,541
№ 5	4-5	1,22±0,112	11,3±0,539
№ 6	5-6	0,54±0120	10,7±0,523

Максимальное содержание суммы флавоноидов по рутину в соплодиях хмеля обыкновенного было выявлено в извлечениях из сырья с размером частиц 2-5 мм, а суммы АФГ – в извлечениях из соплодий с размером частиц 1-2 мм и менее. Это связано с тем, что основное содержание горьких кислот в соплодиях хмеля сконцентрировано в их железках, имеющих размер 0,5-1 мм. При просеивании наибольшее количество железок обнаруживается в самой мелкой фракции сырья. В связи с этим, с целью получения максимального выхода всех действующих веществ, для экстрагирования соплодий хмеля обыкновенного нами было выбрано сырье с размером частиц 4 мм и менее.

Дальнейшие исследования были направлены на определение времени наступления динамического равновесия системы. Необоснованное увеличение времени экстрагирования приводит к излишним энерго- и трудозатратам, способствует переходу в вытяжку излишних количеств балластных веществ. Определение проводили в течение 30 часов, забор проб производили через 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 30 часов. В полученных образцах определяли количественное содержание суммы флавоноидов по рутину и суммы АФГ. Результаты исследования представлены на рис. 3 и 4.

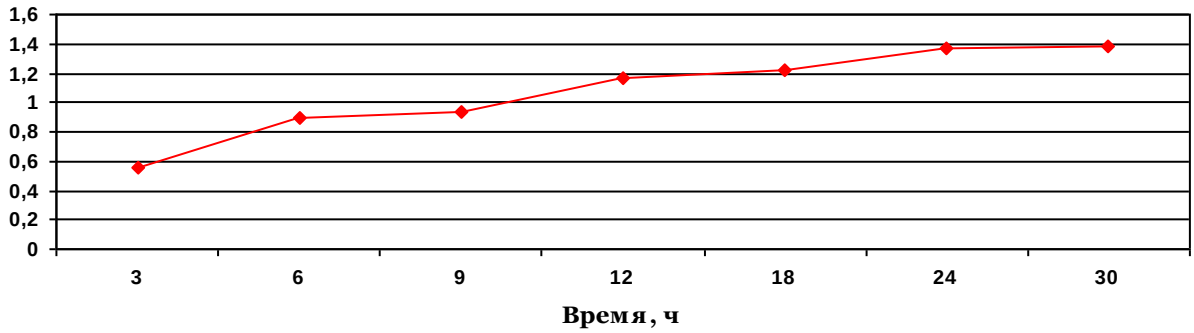


Рис. 3. График зависимости степени извлечения суммы флавоноидов, в пересчете на рутин (в %), от длительности настаивания

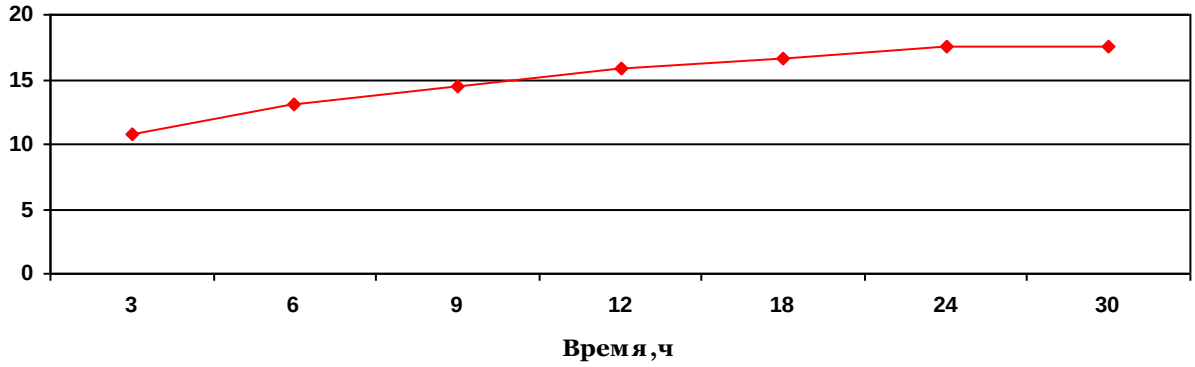


Рис. 4. График зависимости степени извлечения суммы АФГ от длительности настаивания

Из результатов, представленных на рис. 3 и 4, видно, что при экстрагировании соплодий время наступления равновесия в системе наступает в промежутке 18-24 часа. Дальнейшее экстрагирование нецелесообразно.

Из возможных способов экстрагирования сырья хмеля обыкновенного нами были выбраны методы бисмацерации, перколяции и реперколяции.

Бисмацерацию проводили в два этапа: на первом этапе сырье заливали семью частями экстрагента, настаивали в течение 10 часов при периодическом помешивании, полученную вытяжку сливали, а отжатое сырье заливали оставшимися тремя частями экстрагента. Общее время настаивания составляло 14 часов. По истечении времени настаивания сырье отжимали, вытяжки объединяли, отстаивали 3 суток в холодильнике для осаждения балластных веществ и фильтровали. При данном методе во всех вытяжках наблюдался значительный осадок, практически полностью удаляемый фильтрованием.

Для проведения перколяции навеску сырья хмеля замачивали в небольшом количестве экстрагента на 30 минут, набухшее сырье забивали в перколятор, заливали частью экстрагента «до зеркала» и настаивали в течение 24 часов. По истечении времени перколировали с рассчитанной скоростью оставшимся количеством экстрагента. Полученные перколяты отстаивали в холодильнике, фильтровали.

Процесс реперколяции проводили с завершенным циклом, используя батарею из трех перколяторов. Навеску сырья делили на три равные части, первую часть замачивали, заливали «до зеркала», настаивали в течение 24 часов и перколировали чистым экстрагентом; для второй, третьей части сырья экстрагентом служила вытяжка из предыдущего перколятора по той же схеме.

Модуль экстракции для методов бисмацерации был выбран 1:10, 1:5, 1:2, для перколяции 1:10, 1:5, 1:2; для реперколяции – 1:5, 1:2. Результаты проведенных исследований приведены в табл. 4.

Таблица 4

Влияние выбора метода экстрагирования и модуля экстракции на выход суммы флавоноидов (по рутину) и суммы АФГ из соплодий хмеля обыкновенного

№ п/п	Метод экстрагирования	Модуль экстракции	Время экстракции	Выход суммы флавоноидов	Выход суммы АФГ
1	Бисмацерация	1:10	14 ч	1,40±0,122	16,8±0,591
		1:5	14 ч	0,60±0,132	12,4±0,589
		1:2	14 ч	1,92±0,095	13,2±0,487
2	Перколяция	1:10	28 ч	1,05±0,129	14,4±0,381
		1:5	28 ч	3,38±0,117	13,3±0,425
		1:2	28 ч	1,92±0,142	13,2±0,473
3	Реперколяция	1:5	76 ч	1,31±0,134	9,6±0,483
		1:2	76 ч	3,17±0,123	13,4±0,618

Выводы.

Таким образом, нами были подобраны оптимальные условия экстрагирования для соплодий хмеля обыкновенного, которые представлены в табл. 5.

Таблица 5

Оптимальные параметры экстрагирования соплодий хмеля обыкновенного

Параметры	Соплодия хмеля
Метод экстрагирования	Перколяция
Модуль экстракции	1:5
Экстрагент	Спирт этиловый 70%
Время настаивания	24 ч
Степень измельчения сырья	2-4 мм

Литература

1. Минина ,С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 560 с.
2. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А. Северцева. – СПб. : СпецЛит, 2001. – 223 с.
3. Годованный, А.А. Хмель и его использование / А.А. Годованный. – Киев, 1990. – 330 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; семейство Rutaceae-Eleagnaceae. – Л.,1988. – 357 с.
5. ФСП ЛСР - 001907/08 от 18.03.08 «Хмель экстракт сухой». – ООО «Хармс». – М. :Россия. – 6 с.
6. Горошко, О. А. Фармакогностическое исследование соплодий хмеля : автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – М., 2005. – 24с.

DETERMINATION OF FACTORS INFLUENCING THE EXTRACTION PROCESS OF HUMULUS LUPULUS COLLECTIVE FRUIT

G.V. AYUPOVA
G.M. LATYPOVA
E. D. BATYROVA
D.F. GALIMOVA

Bashkir State Medical University

e-mail: ayupova2007@mail.ru

Essential parametres of extracting of Humulus lupulus collective fruit have been studied. The total sum of flavonoids and the sum of acylphlorglucides were the essential criteria on determining the type extractant, the extent of grinding, period of tincture formation and ratio of extraction. The method for extraction and the type of the extractant have been proposed.

Key words: Humulus lupulus collective fruit, extraction factors, sum of flavonoids, the sum of acylphlorglucidies, bismasceration, percolation, repercolation.

УДК 634.722:631.527:631.521

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ПЛОДОВ И СЕМЯН СМОРОДИНЫ КРАСНОЙ

Л.А. ТОХТАРЬ
В.Н. СОРОКОПУДОВ
Д.А. КОЛЕСНИКОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: ltokhtar@bsu.edu.ru, sorokopudov@bsu.edu.ru

Методом энергодисперсионного анализа проведено изучение элементарного состава плодов и семян пяти сортов красной смородины. В их составе обнаружено 16 химических элементов. Большая часть элементного состава приходится на кислород и углерод. Кроме них обнаружены также в различных весовых долях натрий, магний, алюминий кремний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций, хром, железо, никель, медь.

Ключевые слова: красная смородина, элементный состав, энергодисперсионный анализ.

Введение.

Изучение элементного состава растений необходимо для более полной характеристики распределения химических элементов в природных и антропогенных ландшафтах, поскольку растения являются важнейшим звеном биологического круговорота веществ [1, 2, 3]. В настоящее время в растениях обнаружено более 70 химических элементов. Основную массу растительного организма (около 90-95% сухого вещества) составляют три элемента, ассимилированных в ходе фотосинтеза: углерод, кислород и водород. На долю остальных 5-10% сухих веществ приходятся минеральные элементы: азот, фосфор, кальций, калий, магний, сера, кремний, железо, натрий, хлор, алюминий [3]. В результате спектрального анализа золы различных плодовых растений установлено, что в ней содержится от 17 до 24 микро- и макроэлементов. Из макроэлементов плоды различных растений содержат фосфор, натрий, кремний, алюминий, магний, кальций, железо и калий. В среднем, в плодах дикорастущих плодовых, содержится: алюминия – 1,7-9,6 мг%, натрия – 4,7-28,5 мг%, железа – 8,0-32,6 мг%, кремния – 43,0-84,5 мг%, магния – 16,3-31,1 мг%, кальция – 80-326 мг%, калия – 200-460 мг% на сырое вещество. Качественный состав и количественное содержание отдельных элементов в плодах различны, что объясняется как биологическими особенностями видов растений, так и возможной неравномерностью в структуре почв, на которых они произрастают [4].

Целью нашего исследования было изучение элементного состава плодов и семян красной смородины и выявление локализации химических элементов в их различных частях.

Объекты и методы исследований.

Проведено изучение элементного состава плодов и семян пяти сортов красной смородины различного генетического происхождения. При этом отдельно анализировали кожицу и мякоть плодов, семенную кожуру и эндосперм семян. Исследование проведено методом энергодисперсионного анализа на электронном ионно-растровом сканирующем микроскопе «Quanta 200 3D». Система энергодисперсионного микроанализа предназначена для спектрального анализа характеристического вторичного излучения в растровом электронном микроскопе. Кванты излучаются атомами вещества при релаксации после возбуждения первичными электронами луча. Энергия кванта равна разности энергии между оболочками, на которых происходят переходы. Т. к. энергии электронных уровней квантованы и строго определены для каждого элемента таблицы Менделеева, то по всякому вторичному спектру можно с достаточной степенью точности определить набор элементов, составляющих исследуемый образец и образовавших этот спектр. По интенсивности линии спектра можно определить концентрацию соответствующего элемента [5]. Использованный метод позволяет выявить особенности распределения элементов в различных частях растений. Полученные результаты дают представление о содержании того или иного элемента в весовых процентах (Wt%) от общего количества элементов в данной точке образца (100Wt%).

Результаты и их обсуждение.

Анализ плодов красной смородины показал, что основная часть их элементного состава приходится на углерод и кислород (табл. 1). Кроме этих двух основных элементов в плодах содержатся в разных весовых процентах: натрий, магний, алюминий кремний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций, хром, железо, никель, медь.

Таблица 1

Элементный состав плодов красной смородины, Wt %

Элемент	Кожица плода					Мякоть плода				
	1*	2	3	4	5	1	2	3	4	5
C	66,43	64,97	74,23	55,98	74,05	45,94	45,68	46,51	45,71	48,71
O	32,29	30,78	23,98	30,76	21,34	49,82	51,73	50,38	51,76	47,71
Na	-	0,08	-	-	-	-	0,02	0,11	-	-
Mg	0,05	0,07	0,01	0,09	-	0,06	0,10	0,05	0,11	0,14
Al	-	0,03	-	-	3,57	-	0,04	0,03	-	0,91
Si	0,08	0,06	0,05	0,11	0,20	0,06	0,07	0,07	0,09	0,10
P	0,07	0,14	0,04	0,48	-	0,24	0,15	0,09	0,10	0,12
S	0,04	0,02	0,01	0,06	0,07	0,08	0,03	0,04	0,07	0,05
Cl	0,04	0,02	-	0,07	-	0,06	0,04	0,12	0,05	0,11
K	0,28	0,50	0,11	0,96	0,16	1,35	1,15	0,92	0,69	1,60
Ca	0,11	0,21	0,08	0,48	0,21	0,07	0,07	0,20	0,16	0,29
Cr	0,08	0,54	0,29	1,54	-	0,47	0,17	0,26	0,11	-
Fe	0,42	1,70	0,74	5,21	-	1,57	0,55	0,77	0,39	-
Ni	0,10	0,87	0,47	4,27	-	0,29	0,20	0,45	0,82	-
Cu	-	-	-	-	0,39	-	-	-	-	0,25
итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

*Сорт: 1 – Йонкер Ван Тетс; 2 – Белка; 3 – Натали; 4 – Осиповская; 5 – Виксне.

В кожице плодов на долю двух основных элементов – кислорода и углерода – приходилось от 86,74 до 98,72 Wt%. Доля остальных элементов составляла от 1,28 до 13,26 Wt%. В кожице плодов всех изученных сортов содержались кремний (0,05-0,11 Wt%), сера (0,01-0,07), калий (0,11-0,96) и кальций (0,08-0,48Wt%). У большинства сортов в кожице плодов также определено содержание магния (0,01-0,09 Wt%), фосфора (0,04-0,48), хрома (0,08-1,54), железа (0,42-5,21) и никеля (0,10-4,27 Wt%).

В составе плодов и семян смородины сорта Виксне установлено содержание меди (от 0,25 до 0,47 Wt%). Известно, что медь комплексируется с различными фенольными соединениями, существуют комплексы меди с антоцианами. У всех «богатых» антоцианами плодов отмечается повышенное содержание меди (Петрова, 1986). Сорт Виксне является «лидером» по содержанию антоцианов среди изученных нами сортов красной смородины.

В мякоти плодов весовая доля кислорода и углерода составляла от 95,76 до 97,47 Wt%. Содержание остальных элементов составило от 2,53 до 4,24 Wt%. При этом доля магния составляла от 0,05 до 0,14 Wt%, фосфора от 0,09 до 0,24 Wt%, калия от 0,92 до 1,60 Wt%, кальция 0,07 до 0,29 Wt%, кремния от 0,06 до 0,10 Wt%. В составе мякоти плодов обнаружены также натрий, алюминий, сера, хлор, хром, железо и никель.

Весовой процент содержания калия в мякоти плодов красной смородины существенно выше (0,69-1,60 Wt%) чем в их кожуре (0,11-0,96 Wt%), и семенах (0,03-1,08 Wt%) (табл. 1). Известно, что калий регулирует транспорт углерода в растительном организме, в результате чего при созревании увеличивается количество сахаров в плодах [6].

Кальций входит в структуру и необходим для поддержания функциональной целостности мембран клетки, от его количества во многом зависит водоудерживающая способность протоплазмы [4]. Именно благодаря тому, что кальций участвует в построении ткани клетки, содержание его наиболее высокое из всех элементов (кроме кислорода и углерода). В наших исследованиях в различных частях плодов и семян красной смородины на долю кальция приходилось от 0,03 до 3,05 Wt%.

В ходе изучения анатомического строения семян красной смородины на внутренней поверхности семенной кожуры обнаружены кристаллы оксалата кальция (рис.). В результате проведенного анализа элементного состава семенной кожуры установлено, что на долю кальция здесь приходится до 3,05 Wt% (табл. 2), что существенно выше, чем в остальных частях плодов красной смородины.

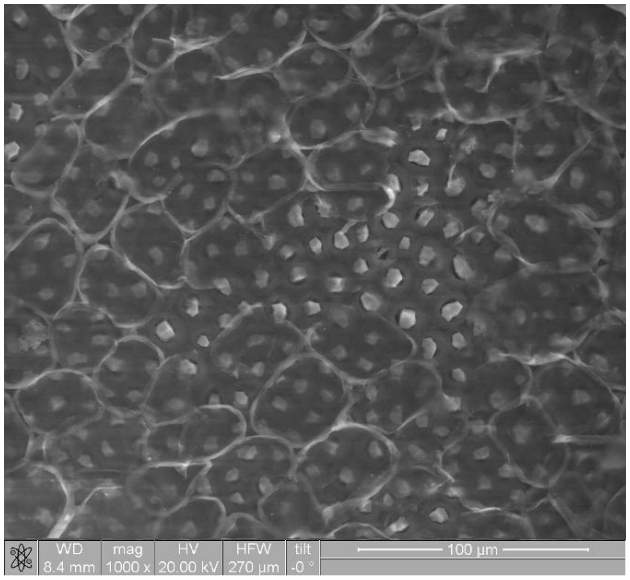


Рис. Монокристаллы оксалата кальция
на внутренней поверхности семенной кожуры красной смородины (х1000)

В составе семенной кожуры красной смородины сорта Белка удалось обнаружить небольшое содержание титана – 0,06 Wt%. Из литературных данных известно [2, 4], что титан – сильный восстановитель, потому предполагают, что он играет определенную роль в фотосинтезе и возможно в фиксации атмосферного азота. Однако пока отсутствуют доказательства того, что титан является незаменимым для растений элементом, при этом среди растений имеются концентраторы титана. Среди дикорастущих плодовых растений самый высокий уровень этого элемента содержится в плодах аронии (0,05%), барбарисе обыкновенном и Тунберга, бузине черной, шефердии серебристой (в пределах 0,02%).

Таблица 2

Элементный состав семян красной смородины, Wt %

Элемент	Семенная кожура					Эндосперм				
	1*	2	3	4	5	1	2	3	4	5
C	67,75	69,72	64,10	67,12	60,86	65,75	69,37	65,85	67,79	69,58
O	20,67	22,71	32,55	29,14	34,62	23,63	25,41	32,17	28,15	27,57
Na	-	0,25	0,14	-	-	-	0,09	0,11	-	-
Mg	0,03	0,08	0,07	0,08	0,06	0,07	0,09	0,06	0,16	0,21
Al	-	0,07	0,01	-	2,99	-	0,04	-	-	0,32
Si	0,13	0,23	0,08	0,07	0,08	0,13	0,23	0,07	0,06	0,08
P	0,12	0,07	0,11	0,30	0,02	0,20	0,18	0,18	0,81	0,35
S	0,13	0,12	0,11	0,16	0,08	0,15	0,14	0,04	0,36	0,15
Cl	-	0,22	-	-	0,05	-	0,01	-	-	-
K	0,31	0,91	0,37	1,08	0,25	0,23	0,03	0,17	0,82	0,45
Ca	0,25	0,52	0,78	1,12	0,64	0,21	0,44	0,22	0,45	0,15
Cr	2,90	1,35	0,33	0,22	-	2,66	0,99	0,18	0,35	0,20
Ti	-	0,06	-	-	-	-	-	-	-	-
Fe	5,68	2,72	0,73	0,47	-	5,00	1,92	0,49	0,66	0,23
Ni	2,03	0,97	0,60	0,23	-	4,98	0,81	0,46	0,37	0,24
Cu	-	-	-	-	0,35	-	-	-	-	0,47
Итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

*Сорт: 1 – Йонкер Ван Тетс; 2 – Белка; 3 – Натали; 4 – Осиповская; 5 – Виксне.

Во всех частях плодов четырех сортов красной смородины (Йонкер ван Тетс, Белка, Натали, Осиповская) обнаружено содержание хрома. Наибольший весовой процент его обнаружен в кожуре семян (до 2,9 Wt%). Обмен хрома в растительных организмах изучен пока недостаточно. При изучении содержания хрома в плодах некоторых видов боярышника отмечено существенное колебание его содержания в зависимости от вида: в то время как в золе плодов большинства видов боярышников содержалось около 0,001% хрома, в подах боярышника Максимовича содержание хрома составляло 0,02%, а в плодах боярышника Псевдоазароль хрома не выявлено [4].

Магний, как известно, является обязательной составной частью хлорофилла. Он участвует в превращении углеводов благодаря способности активировать соответствующие ферменты, усиливает синтез витаминов А и С. При созревании плодов содержание магния в их мякоти неуклонно снижается [3, 4]. Проведенный элементный анализ различных частей плодов красной смородины показал, что наибольший весовой процент магния содержится в эндосперме семян (0,06-0,21 Wt%) и мякоти плодов (0,06-0,14 Wt%).

Во всех частях плодов и семян красной смородины содержится железо (от 0,23 до 5,68 Wt%). Его наибольший весовой процент определен в плодах и семенах сортов Йокер Ван Тетс, Белка и Осиповская. Известно, что железо входит в состав каталитических центров многих окислительно-восстановительных ферментов, в том числе каталазы и пероксидазы. При этом в процессе формирования плодов происходит постепенное увеличение содержания в них железа, и только в зрелых плодах наблюдается некоторое снижение его содержания [4].

Заключение.

Элементный анализ плодов и семян красной смородины позволил впервые выявить в их составе 16 химических элементов: кислород, углерод, натрий, магний, алюминий, кремний, фосфор, серу, хлор, калий, кальций, хром, железо, никель, медь, титан. Различные части плодов и семян отличаются по процентному содержанию отдельных химических элементов в них.

Литература

1. Ковальский, В.В. Биогеохимические провинции СССР и методы их изучения / В.В. Ковальский // Тр. Биогеохимической лаб. АН СССР, 1960. – № 11. – С. 8.

2. Добровольский, В.В. Основы биогеохимии / В.В. Добровольский. – М. : Высш. шк., 1998. – 413 с.

3. Протасова, В.А. Химические элементы в жизни растений / В.А. Протасова // Соросовский образовательный журнал. – 2009. – Т.7. – С. 12-17.

4. Петрова, В.П. Биохимия дикорастущих плодово-ягодных растений / В.П. Петрова. – К. : Вища шк. Головное изд-во, 1986. – 287 с.

5. Энгель, Л. Растровая электронная микроскопия : справочник / Л. Энгель, Г. Клингель. – М.: Металлургия, 1986. – 200 с.

6. Болгова, И.В. Таблица Менделеева в живых организмах / И.В. Болгова, И.А. Шапошникова, Р.А. Фандо // Общая биология. – 2008. – № 3 . – С. 21-28.

ELEMENT STRUCTURE OF FRUITS AND SEEDS OF THE RED CURRANT

L.A. TOKHTAR
V.N. SOROKOPUDOV
D.A. KOLESNIKOV

Belgorod National Research University

e-mail: ltokhtar@bsu.edu.ru, sorokopudov@bsu.edu.ru

The method the analysis shows the study of elementary structure of fruits and seeds of five grades of a red currant. In their structure 16 chemical elements are revealed. The Most part of element structure is necessary on oxygen and carbon. Except for them sodium, magnesium, aluminium silicon, phosphorus, sulfur, chlorine, kalium, calcium, chrome, iron, nickel, copper are detected also in various weight fractions.

Key words: a red currant, element structure, the analysis.

УДК 681.518.581.8

ЭЛЕКТРОННАЯ БАЗА ДАННЫХ ПО ЭФИРОМАСЛИЧНЫМ РАСТЕНИЯМ И ЭФИРНЫМ МАСЛАМ НА ИХ ОСНОВЕ, ПРИМЕНЯЕМЫМ В АРОМАТЕРАПИИ

Н.Н. ШЕСТОПАЛОВА
Е.Ю. ТИМОШЕНКО
В.С. КАЗАКОВА
В.Н. СОРОКОПУДОВ
О.А. СОРОКОПУДОВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail:sorokopudov@bsu.edu.ru

Созданная компьютерная научно-учебная БД «База данных эфиромасличных растений и эфирных масел на их основе, применяемых в аромотерапии» содержит полный систематический список эфирных масел, применяемых в ароматерапии, и соответствующих производящих эфиромасличных растений, который состоит из 111 видов. С помощью базы данных можно получить список эфирных масел производящего растения.

Ключевые слова: база данных, эфирные масла.

Введение.

Сегодня большинство потребителей научились активно влиять на свое здоровье. Стало престижным и материально выгодным быть в хорошей форме. По сравнению с серединой XX века, когда пациенты пассивно ожидали советов и рецептов врача, конец XX – начало XXI веков характеризуются тем, что люди стали не только активно следить за своим здоровьем, но и научились воздействовать на него. Это вызвало большой интерес к профилактическим средствам для самостоятельного применения, а также к препаратам для самостоятельного лечения.

Современная ароматерапия – это профилактический, оздоровительный, полностью натуральный способ поддержания хорошей психоэмоциональной и физической формы, терапия, позволяющая снять и разрешить ежедневные стрессы. Ароматерапия является как вспомогательной, так и самостоятельной медицинской дисциплиной, занимающей положение наравне с фитотерапией, гомеопатией, иглоукалыванием и прочими методами. Эфирные масла представляют минимальную угрозу возникновения возможных осложнении при их применении. В основе ароматерапии лежит принцип воздействия на организм человека натуральных эфирных масел, которые применялись для лечения и профилактики заболеваний с древних времен (Николаевский В.В., 2002).

Эфирные масла используются для вывода из организма канцерогенных веществ. Выявлен радиозащитный эффект масел лаванды, эвкалипта и других. Практически все эфирные масла являются природными антиоксидантами, активно влияют на жизнедеятельность клетки, замедляют процесс старения организма человека. Они являются неплохим средством для профилактики атеросклероза. Эфирные масла можно эффективно использовать для лечения неврозов, бессонницы и др. Как показывает практика, эфирные масла, например, масла шалфея, сосны, пихты, лаванды и другие, обладая анальгезирующими, противовоспалительными, седативными, антисептическими свойствами, эффективно используются в комплексном лечении бронхолегочных заболеваний (хронических бронхитов, пневмонии и т. д.). Применение композиционных смесей из эфирных масел мяты, полыни лимонной, шалфея, лаванды способствует повышению функциональной активности респираторной системы легких. Эфирные масла применяются для профилактики и лечения заболеваний крови, связанных с низкой устойчивостью эритроцитов, нормализуют энергетические процессы в клетках крови. Вдыхание эфирных масел оказывает на организм человека значительное физиологическое воздействие: изменяет силу мышц, ритм дыхания и пульс, кровяное и внутричерепное давление, влияет на зрение, психоэмоциональное состояние человека.

Материал и методика исследований.

Данные об эфирных маслах, производящих растениях и содержащихся в них веществах хранятся в MsAccessWindows XP и может быть использована как локальное приложение на компьютере, не имеющем доступа к сети Internet. Основным элементом базы данных (БД) является форма и таблица, причем форма БД играет роль системы управления БД. В то же время все данные располагаются в таблице, поля которой отображаются в форме БД. Каждая запись относится к определенному виду эфирного масла и соответствующего производящего растения. В форме имеется и текстовый блок для отображения подробной характеристики производящего растения и эфирного масла, получаемого из данного растения, а также объект, связанный с полем, где помещается цветное изображение – фотография общего вида растения.

Результаты исследований.

Созданная компьютерная БД содержит список эфирных масел, который состоит из 111 видов (рис. 1).

С помощью базы данных можно получить список эфирных масел производящего растения. Справа отображается информация о растении, которое пользователь может выбрать из списка, находящегося с левой стороны формы.

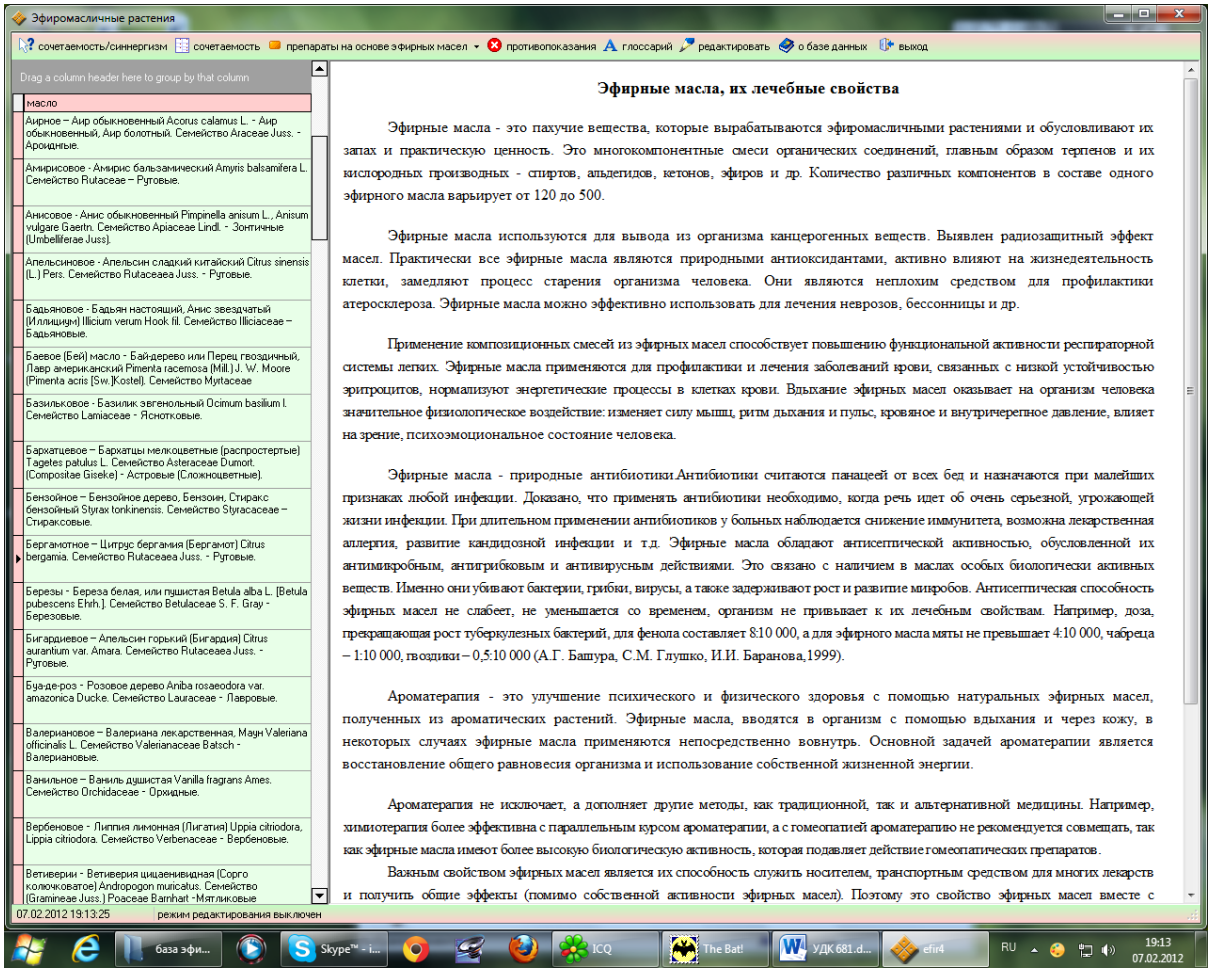


Рис. 1. Форма базы данных о лекарственных растениях

После выбора группы пользователю предоставляется удобный доступ к информации о каждом эфирном масле и производящем растении в отдельной форме. Для каждого вида приводятся: систематическое положение, латинские и русские названия, включая синонимы, полное морфологическое описание. В характеристику включены сведения по биологии, типичных местообитаниях, принадлежности к географическому

элементу флоры, распространению. Для каждого вида растения указано его сырье, используемое для производства эфирного масла, условия и время заготовки, способы получения эфирного масла, характеристики его аромата, химического состава, фармакологического действия. Обязательной информацией являются показания к применению в научной медицине, а если растение не является фармакопейным, то указывается применение в народной медицине, противопоказания и побочные действия при использовании того или иного масла, также указаны сведения по сочетаемости и синергизму данного эфирного масла. Счетчик записей позволяет переходить от одного вида к другому, при этом соответственно меняется содержание полей и изображение вида.

Интерфейсные формы дают возможность легко работать с данными, выбирать в соответствующих полях: фотографию производящего растения, сочетаемость/синергизм получаемого масла, препараты на основе данного масла, его применения, противопоказания и побочные действия, все эти формы представлены в виде таблиц. Кроме того в форме БД имеется глоссарий по данной тематике, который позволит пользоваться базой не только специалистам, но и сторонним пользователям БД.

Выводы.

Разработанная БД позволит легко ориентироваться в огромном разнообразии предлагаемых видов эфирных масел и позволит установить соответствие его с производящим растением, что, к сожалению, не всегда можно наблюдать в предлагаемых для реализации эфирных масел.

Данная БД создана с возможностью постоянного обновления и добавления новой информации по всем ее формам, является начальным этапом создания более полного варианта и может быть востребована заинтересованными организациями, отдельными лицами по сети Internet. Предлагаемая база данных облегчит доступ к интересующей информации по эфирным маслам специалистам любого уровня компьютерной подготовки.

Реализация нашего проекта расширит материальную базу учебного процесса в курсах фармакогнозии и технологии приготовления лекарственных препаратов. Полученные данные могут послужить базой для проведения студентами научной работы, а также выполнения курсовых, дипломных и диссертационных работ.

Литература

1. Омельченко, А.Я. Базы паспортных данных коллекции генетических ресурсов растений (ГРР) ГНЦ РФ ВНИИ растениеводства им. Н.И. Вавилова и представление информации о коллекции в сети интернет / А.Я.Омельченко, С.М.Алексанян // Материалы регион. науч. практ. конф. «Информационные технологии, информационные измерительные системы и приборы в исследовании сельскохозяйственных процессов». – Новосибирск, 2000. – С. 156-161.

2. Денисюк ,С.Г. Компьютерная база данных по плодово-ягодным и овощным культурам в Сибири / С.Г. Денисюк, В.Н. Сорокопудов, Е.Г. Гринберг // Повышение эффективности селекции и семеноводства сельскохозяйственных растений : докл. и сообщ. VIII генетико-селекцион. шк. (11-16 нояб. 2001 г.) / РАСХН. Сиб. отд-ние. СибНИИРС. НГАУ. – Новосибирск, 2001.– С. 177-183.

3. Сорокопудов, В.Н. База данных по плодово-ягодным культурам – основа информационного обеспечения эффективного ведения садоводства Сибири / В.Н. Сорокопудов, С.Г. Денисюк // Научное обеспечение АПК Сибири, Монголии, Казахстана, Беларуси и Башкортостана : материалы 5-й Междунар. науч.-практ. конф. (Абакан,10-12 июля 2002 г.) / РАСХН. Сиб. отд-ние. – Новосибирск, 2002. – С. 254-255.

4. Машалов, В.И. Пряно-ароматические растения / В.И. Машалов, А.А. Покровский. – М. : ВО Агроиздательство, 1991.

5. Лоулесс, Д. Энциклопедия ароматических масел / Д. Лоулес. – М. : Крон-пресс, 2000.

6. Селлар, В. Энциклопедия эфирных масел / В. Селлар. – М. : Гранд-Фаир, 2005.

ELECTRONIC DATABASE OF ETHEREAL-OIL PLANTS AND ESSENTIAL OILS ON THEIR BASIS, APPLIED IN THE AROMATHERAPY

N. N. SHESTOPALOVA
E.Yu. TYMOSHENKO
V. S. KAZAKOVA
V.N. SOROKOPUDOV
O.A. SOROKOPUDOVA

Belgorod National Research University

e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

The created computer scientific and educational database "A database of ethereal-oil plants and essential oils on their basis, applied in an aromatherapy" contains the complete systematic list of the essential oils applied in aromatherapy and the corresponding ethereal-oil plants sources which consist of 111 types. By means of a database it is possible to receive the list of the essential oils, of the plant-source.

Key words: database, essential oils.

УДК 615.074

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

М.Ю. НОВИКОВА
Д.И. ПИСАРЕВ
О.О. НОВИКОВ
Д.А. ФАДЕЕВА
Н.Н. ПОПОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: mnovikova@bsu.edu.ru

Разработана методика идентификации и количественного определения в смеси таких соединений, как ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, дротаверина гидрохлорид и кофеин. Предлагаемая методика позволяет определять каждый из компонентов смеси.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные средства, ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, дротаверина гидрохлорид, кофеин, УФ-спектрофотометрия.

Комбинированные нестероидные противовоспалительные препараты (в сочетании с другими лекарственными средствами) широко применяются в медицинской практике при головной боли, невралгиях, артралгиях, мигрени, простудных заболеваниях и других патологических процессах, сопровождающихся болевым синдромом. В настоящее время продолжают разрабатывать новые, близкие по действию комбинированные препараты, которые широко рекламируются фармацевтическими фирмами и пользуются большим спросом у населения [1, 2].

В этой же связи, целесообразно создание не содержащего фенобарбитал комбинированного лекарственного средства с включением в его состав эффективного нестероидного противовоспалительного компонента, а также спазмолитика – дротаверина гидрохлорида.

Для достижения поставленной цели необходимо разработать методики идентификации компонентов вновь разрабатываемых составов таблетированных лекарственных форм при совместном присутствии с помощью УФ-спектрофотометрии как одного из наиболее широко применяемых методов.

Для идентификации исследуемых веществ в смеси методом УФ-спектроскопии определяли максимумы поглощения индивидуальных компонентов. Для этого готовили ряд разведений каждого компонента в разных концентрациях и фотометрировали на приборе СФ-56. В качестве растворителя выбран спирт этиловый 96%, так как является универсальным растворителем для всех компонентов смеси. В результате анализа выяснено, что парацетамол имеет максимум поглощения при λ_{max} = 248 нм (рис. 1), дротаверина гидрохлорид имеет два максимума поглощения при λ_{max} = 281 и 308 нм (рис. 2), кофеин в УФ-области спектра имеет один максимум поглощения при λ_{max} = 273 нм (рис. 3), ибупрофен в УФ-области спектра имеет три максимума поглощения при λ_{max} = 259, 264 и 272 нм в спирте этиловом 96% (рис. 4), кетопрофен в УФ-области спектра имеет один максимума поглощения при λ_{max} = 257 нм в спирте этиловом 96% (рис. 5).

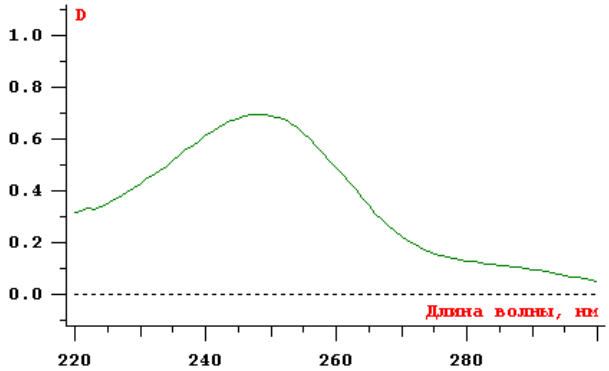


Рис. 1. Спектр поглощения парацетамола

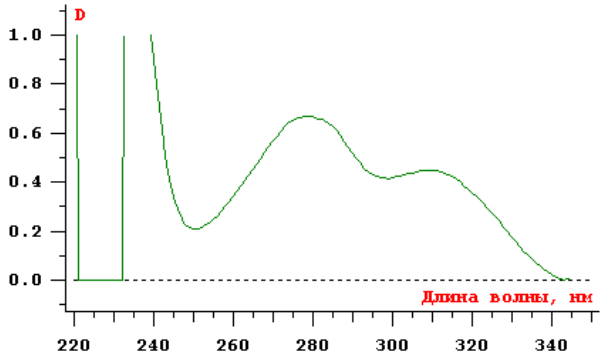


Рис. 2. Спектр поглощения дротаверина гидрохлорида

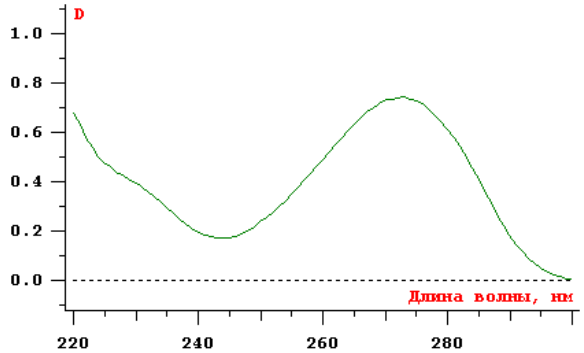


Рис. 3. Спектр поглощения кофеина

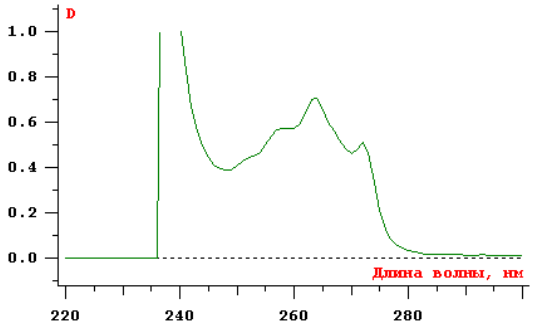


Рис. 4. Спектр поглощения ибупрофена

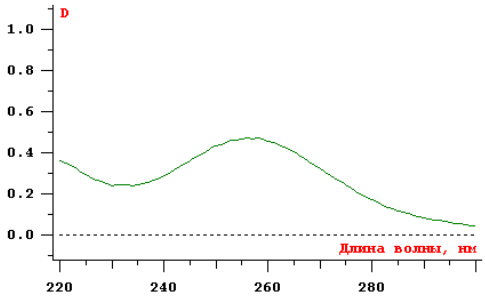


Рис. 5. Спектр поглощения кетопрофена

УФ-спектроскопия парацетамола. Построен калибровочный график (рис. 6) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

По результатам эксперимента вычисляли константу – удельный показатель поглощения по формуле:

$$E_{1cm}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot l}. \qquad (1)$$

Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения $E^{1\%}_{1см}$ спиртового раствора парацетамола, которое составило $E^{1\%}_{1см} = 952$.

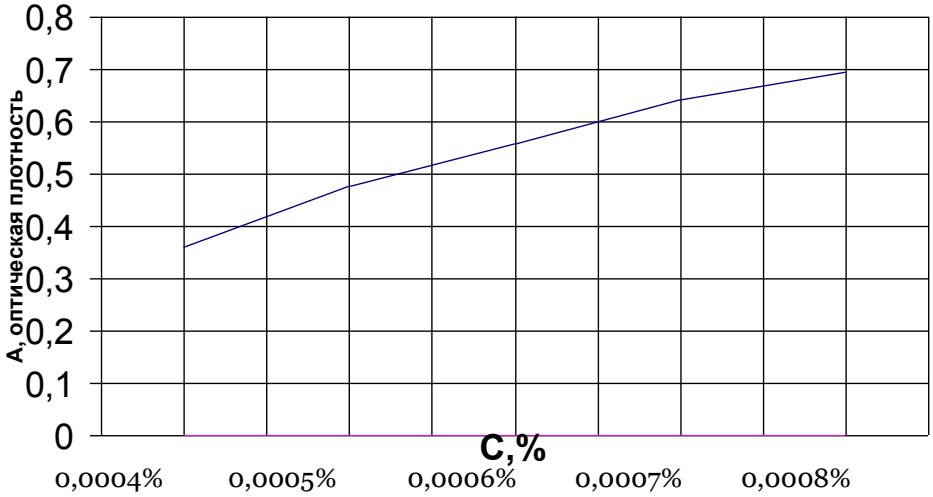


Рис. 6. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора парацетамола

УФ-спектроскопия дротаверина гидрохлорида. Построен калибровочный график (рис. 7) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

По результатам эксперимента устанавливали константу – удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора дротаверина гидрохлорида, которое составило $E^{1\%}_{1см}$ = 223.

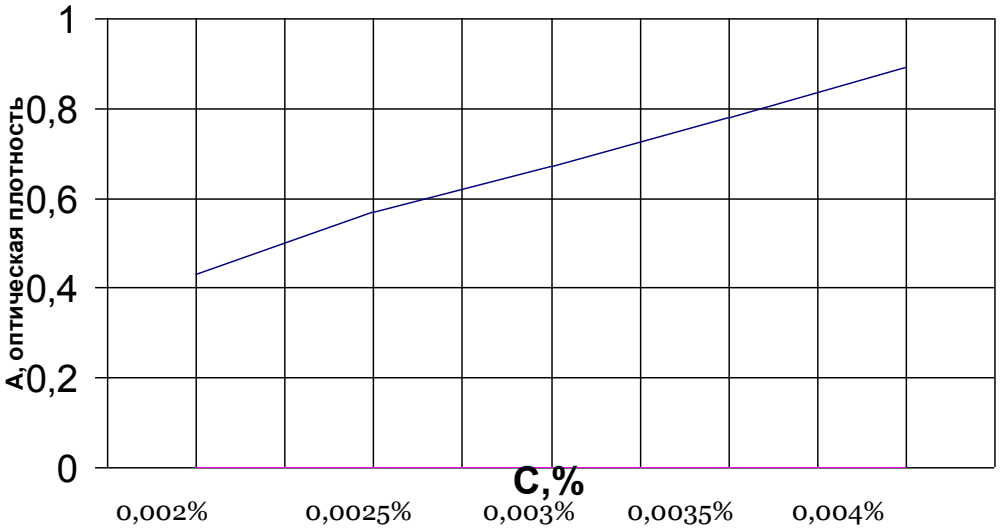


Рис. 7. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора дротаверина гидрохлорида

УФ-спектроскопия кофеина. Построен калибровочный график (рис. 8) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

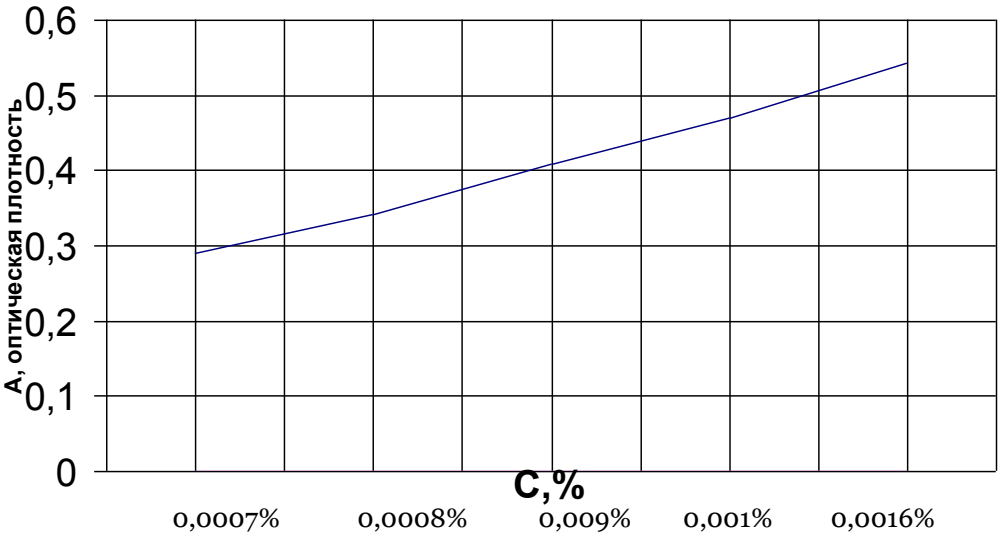


Рис. 8. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора кофеина

По результатам эксперимента вычисляли удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора кофеина, которое составило $E^{1\%}_{1см}$ = 463,67.

УФ-спектроскопия ибупрофена. Построен калибровочный график (рис. 9) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

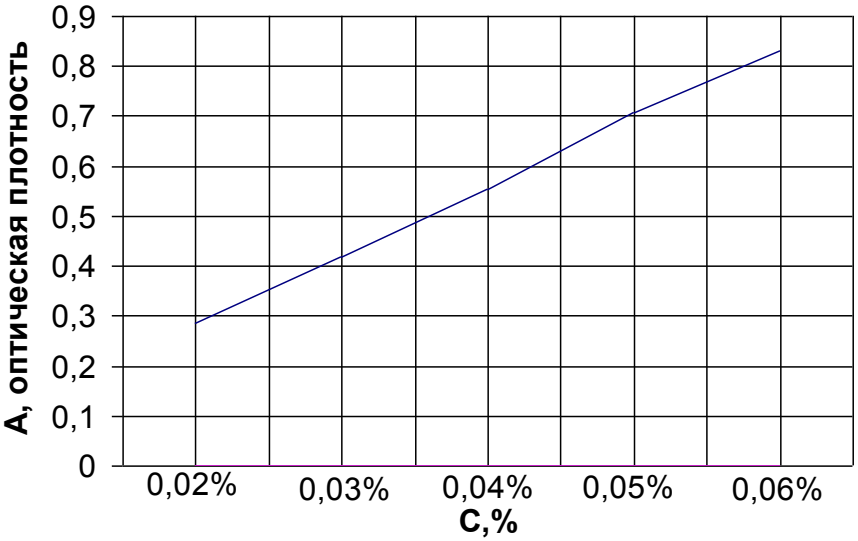


Рис. 9. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора ибупрофена

По результатам эксперимента вычисляли удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора ибупрофена, которое составило для максимума поглощения λ_{max} = 264 нм, $E^{1\%}_{1см}$ = 14.

УФ-спектроскопия кетопрофена. Построен калибровочный график (рис. 10) в координатах (А-С), отражающий строгость подчинения основному закону светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера.

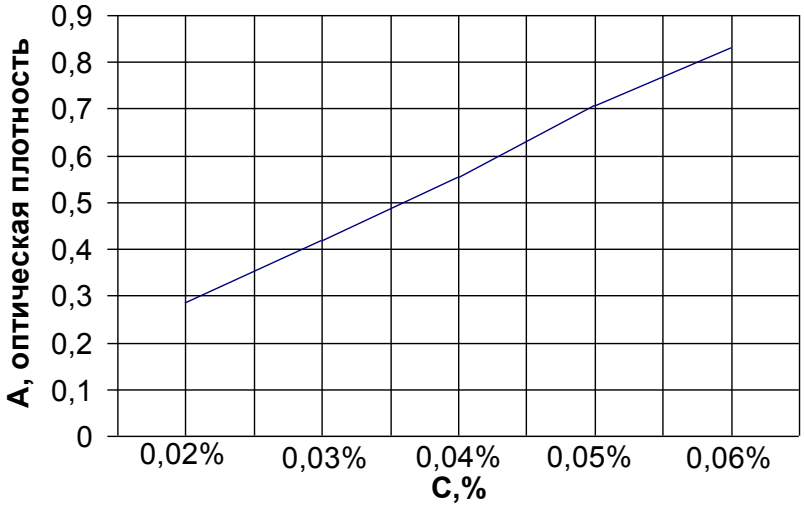


Рис. 10. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации спиртового раствора кетопрофена

По результатам эксперимента вычисляли удельный показатель поглощения. Из однородных результатов, используя статистическую обработку, определяли среднее арифметическое значение удельного показателя поглощения спиртового раствора ибупрофена, которое составило для максимума поглощения λ_{max} = 257 нм, $E^{1\%}_{1см}$ = 20.

Количественное определение компонентов исследуемых модельных смесей

Разделение компонентов смесей. Первоначально нужно выбрать селективный растворитель. Для этого необходимо учитывать растворимость всех компонентов смеси и их свойства. Было установлено, что селективным растворителем для парацетамола, кетопрофена и ибупрофена является раствор гидроксида натрия, так как только они

растворяются в нем (за счет кислотных свойств). Для кофеина и дротаверина гидрохлорида селективным растворителем является хлористоводородная кислота, так как оба они являются основаниями.

Методика разделения компонентов состоит в следующем:

0,1 г состава модельной смеси заливали 0,1М раствором гидроксида натрия, растворяли и фильтровали через складчатый бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия – смесь № 1, содержащая парацетамол и ибупрофен (или кетопрофен).

Оставшийся осадок на фильтре обрабатывали 0,1Н раствором хлористоводородной кислоты и помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки – смесь № 2, содержащая кофеин и дротаверина гидрохлорид.

Далее определяли количественное содержание компонентов смесей.

Определение количественного содержания дротаверина гидрохлорида. 0,1 г состава растворяли в 0,1Н растворе кислоты хлористоводородной и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной, брали аликвоту 6,5 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 220-400 нм. Раствор сравнения – 0,1Н раствор кислоты хлористоводородной. Дротаверина гидрохлорид имеет характерный максимум поглощения при 351 нм. Оптическая плотность (А) исследуемого раствора при длине волны (λ) 250 нм равна 0,9709; при λ=303 нм равна 0,8004; при λ=351 нм равна 0,9071 (рис. 11).

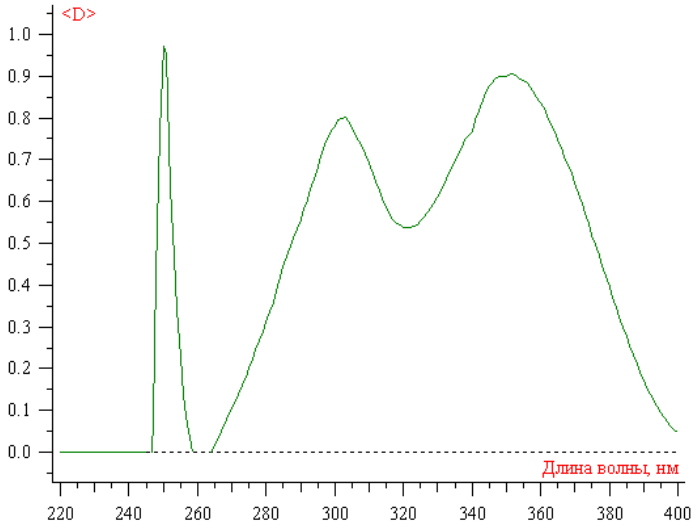


Рис. 11. УФ-спектр поглощения дротаверина гидрохлорида в 0,1Н растворе HCl

Количественное содержание дротаверина гидрохлорида определяли по формуле:

$$X = \frac{A_{исл} \times m_{ст} \times W_{исл} \times W_{1исл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{исл} \times V_{исл} \times W_{ст} \times W_{1ст}}, \qquad (1)$$

где: $A_{исл}$ – оптическая плотность исследуемого раствора;
$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного образца дротаверина;
$m_{ст}$ – масса стандартного образца дротаверина;
$m_{иссл}$ – масса исследуемого раствора;
$W_{иссл}$, $W_{1иссл}$ – разведение исследуемого раствора;
$W_{ст}$, $W_{1ст}$ – разведение стандартного образца дротаверина;
$V_{иссл}$ – объем аликвоты исследуемого раствора;
$V_{ст}$, $V_{1ст}$ – объем аликвоты стандартного образца дротаверина.

Содержание дротаверина гидрохлорида в модельной смеси составляет 0,039 г (табл. 1).

Таблица 1

Результаты количественного определения дротаверина гидрохлорида

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,039	-0,0004	0,0000002	$\bar{X} = 0{,}0386$
0,0378	0,0008	0,00000064	$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}0000078$
0,038	0,0006	0,0000004	
0,039	-0,0004	0,0000002	$S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0{,}00043$
0,0383	0,0003	0,00000009	
0,039	-0,0004	0,0000002	$\Delta X = S_x \cdot t_x = 0{,}001$
0,0391	-0,0005	0,0000003	
$\bar{X} = 0{,}0386$		$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}0000078$	ε = 2,73%

Определение количественного содержания парацетамола (на примере модельной смеси № 1). 0,1 г состава помещали в мерную колбу, добавляли 20 мл 0,1М раствора NaOH, взбалтывали и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу ёмкостью 100 мл. Остатки состава вымывали из колбы тем же растворителем и фильтровали через тот же фильтр в мерную колбу с фильтратом. Раствор доводили до метки 0,1М раствором NaOH (раствор А). 0,1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 2,5 мл свежеприготовленной соли диазония и доводили до метки 0,1М раствором NaOH.

Параллельно в тех же условиях готовили раствор стандартного образца парацетамола. Для этого 0,029 г стандартного образца парацетамола растворяли в 0,1М растворе NaOH в колбе емкостью 100 мл. Из колбы отбирали 0,1 мл раствора и переносили в мерную колбу емкостью 50 мл, добавляли 2,5 мл соли диазония и доводили до метки 0,1М раствором NaOH. Полученные растворы спектрофотометрировали относительно 0,1М раствора NaOH. Оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны (λ) 436 нм равна 0,7417 (спектрофотометрия проводится в течение 10-15 минут, так как идет разрушение образовавшегося соединения) (рис. 12). Оптическая плотность стандартного раствора равна 0,7372, при длине волны 436 нм.

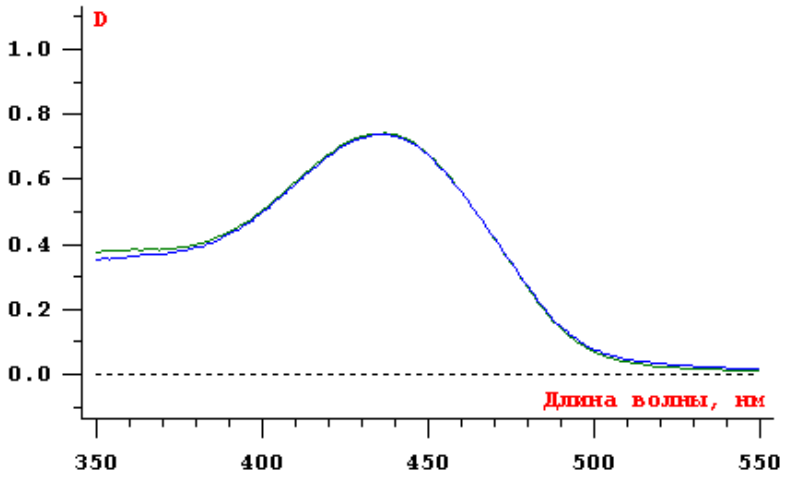


Рис. 12. Дифференциальный спектр парацетамола с солью диазония

Содержание парацетамола в исследуемой смеси рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_{исл} \times m_{ст} \times W_{исл} \times W_{1исл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{исл} \times V_{исл} \times W_{ст} \times W_{1ст}} \quad (2)$$

где: $A_{исл}$ – оптическая плотность исследуемого раствора;
$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного образца парацетамола;
$m_{ст}$ – масса стандартного образца парацетамола;
$m_{иссл}$ – масса исследуемого раствора;
$W_{иссл}$, $W_{1иссл}$ – разведение исследуемого раствора;
$W_{ст}$, $W_{1ст}$ – разведение стандартного образца парацетамола;
$V_{иссл}$ – объем аликвоты исследуемого раствора;
$V_{ст}$, $V_{1ст}$ – объем аликвоты стандартного образца парацетамола.

Содержание парацетамола в исследуемой смеси составляет 0,2 г. Результаты определения приведеныв табл. 2.

Таблица 2

Результаты количественного определения парацетамола

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,2	-0,001	0,000001	$\bar{X} = 0{,}199$
0,198	0,001	0,000001	$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}00024$
0,21	-0,011	0,000121	$S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0{,}0024$
0,2	-0,001	0,000001	$\Delta X = S_x \cdot t_x = 0{,}0059$
0,19	0,009	0,000081	ε = 2,96%
0,2	-0,001	0,000001	
0,193	0,006	0,000036	
$\bar{X} = 0{,}199$		$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}00024$	

Определение количественного содержания кофеина. 0,1 г состава растворяли в 0,1Н растворе кислоты хлористоводородной и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной, брали аликвоту 3,5 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1Н раствором кислоты хлористоводородной. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 220-400 нм. Раствор сравнения – стандартный раствор кофеина. Оптическая плотность исследуемого раствора, при длине волны (λ) 271 нм равна 0,2590 (рис. 12).

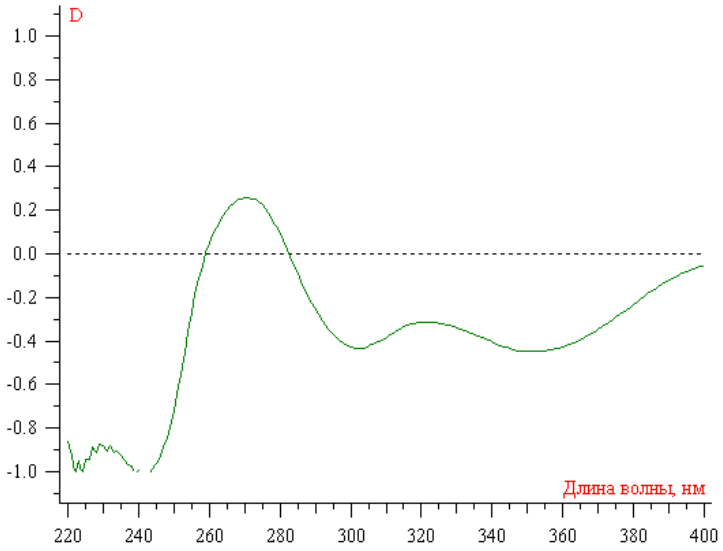


Рис. 12. УФ-спектр поглощения кофеина в 0,1Н растворе HCl

Содержание кофеина в исследуемой смеси определяем по формуле:

$$X = \frac{A_{исс л} \times m_{ст} \times W_{исс л} \times W_{1исс л} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{исс л} \times V_{исс л} \times W_{ст} \times W_{1ст}}, \quad (3)$$

где: $A_{исл}$ – оптическая плотность исследуемого раствора;
$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного образца кофеина;
$m_{ст}$ – масса стандартного образца кофеина;
$m_{иссл}$ – масса исследуемого раствора;
$W_{иссл}$, $W_{1иссл}$ – разведение исследуемого раствора;
$W_{ст}$, $W_{1ст}$ – разведение стандартного образца кофеина;
$V_{иссл}$ – объем аликвоты исследуемого раствора;
$V_{ст}$, $V_{1ст}$ – объем аликвоты стандартного образца кофеина.

Содержание кофеина в исследуемой смеси составило 0,05 г (табл. 3).

Таблица 3

Результаты количественного определения кофеина

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,05	-0,0007	0,0000005	$\bar{X} = 0{,}0493$
0,048	0,0013	0,0000017	$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}00002$
0,051	-0,0017	0,0000029	$S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0{,}00069$
0,047	0,0023	0,0000053	$\Delta X = S_x \cdot t_x = 0{,}0017$
0,048	0,0013	0,0000017	ε = 3,45%
0,052	-0,0027	0,0000073	
0,049	0,0003	0,00000009	
$\bar{X} = 0{,}0493$		$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}00002$	

Определение количественного содержания ибупрофена. 0,1 г состава растворяли в 0,1М растворе гидроксида натрия и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия, брали аликвоту 0,3 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 250-350 нм. Раствор сравнения – стандартный раствор ибупрофена. Оптическая плотность исследуемого раствора, при длине волны (λ) 262 нм, равна 0,2555 (рис. 13).

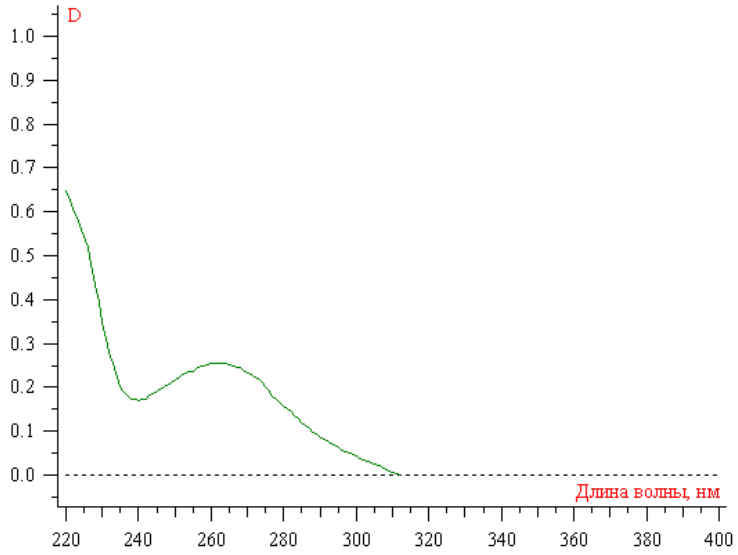


Рис. 13. УФ-спектр поглощения ибупрофена в 0,1М растворе NaOH

Содержание ибупрофена в исследуемой смеси определяем по формуле:

$$X = \frac{A_{исл} \times m_{ст} \times W_{исл} \times W_{1исл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{исл} \times V_{исл} \times W_{ст} \times W_{1ст}}, \quad (4)$$

где: $A_{исл}$ – оптическая плотность исследуемого раствора;
$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного образца ибупрофена;
$m_{ст}$ – масса стандартного образца ибупрофена;
$m_{исл}$ – масса исследуемого раствора;
$W_{исл}$, $W_{1исл}$ – разведение исследуемого раствора;
$W_{ст}$, $W_{1ст}$ – разведение стандартного образца ибупрофена;
$V_{исл}$ – объем аликвоты исследуемого раствора;
$V_{ст}$, $V_{1ст}$ – объем аликвоты стандартного образца ибупрофена.

Содержание ибупрофена в исследуемой смеси составляет 0,4 г (табл. 4).

Таблица 4

Результаты количественного определения ибупрофена

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,4	0	0	$\bar{X} = 0{,}4$
0,39	0,01	0,0001	$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}0008$
0,4	0	0	
0,41	-0,01	0,0001	$S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0{,}0044$
0,39	0,01	0,0001	
0,42	-0,02	0,0004	
0,39	0,01	0,0001	$\Delta X = S_x \cdot t_x = 0{,}011$
$\bar{X} = 0{,}4$		$\sum(\bar{X} - X)^2 =$ 0,0008	ε = 2,75%

<u>Определение количественного содержания кетопрофена.</u> 0,1 г состава растворяли в 0,1М растворе гидроксида натрия и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия, брали аликвоту 0,3 мл, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 0,1М раствором гидроксида натрия. Полученный раствор спектрофотометрировали в области 250-350 нм. Раствор сравнения – стандартный раствор кетопрофена. Оптическая плотность исследуемого раствора, при длине волны (λ) 257 нм, равна 0,1895 (рис. 14).

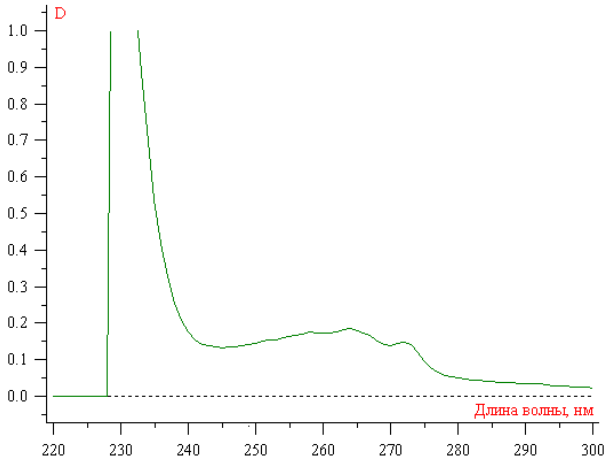


Рис. 14. УФ-спектр поглощения кетопрофена в 0,1М растворе NaOH

Содержание кетопрофена в исследуемой смеси определяем по формуле:

$$X = \frac{A_{исл} \times m_{ст} \times W_{исл} \times W_{1исл} \times V_{ст} \times V_{1ст}}{A_{ст} \times m_{исл} \times V_{исл} \times W_{ст} \times W_{1ст}}, \quad (5)$$

где: $A_{исл}$ – оптическая плотность исследуемого раствора;
$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного образца кетопрофена;
$m_{ст}$ – масса стандартного образца кетопрофена;
$m_{иссл}$ – масса исследуемого раствора;
$W_{иссл}$, $W_{1иссл}$ – разведение исследуемого раствора;
$W_{ст}$, $W_{1ст}$ – разведение стандартного образца кетопрофена;
$V_{иссл}$ – объем аликвоты исследуемого раствора;
$V_{ст}$, $V_{1ст}$ – объем аликвоты стандартного образца кетопрофена.

Содержание кетопрофена в исследуемой смеси составляет 0,25 г (табл. 5).

Таблица 5

Результаты количественного определения кетопрофена

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,25	0	0	$\bar{X} = 0{,}25$
0,24	0,01	0,0001	$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}0001$
0,26	-0,01	0,0001	
0,25	0	0	$S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0{,}0012$
0,26	-0,01	0,0001	
0,25	0	0	$\Delta X = S_x \cdot t_x = 0{,}001$
0,24	0,01	0,0001	
$\bar{X} = 0{,}25$		$\sum(\bar{X} - X)^2 = 0{,}0001$	ε = 1,95%

Таким образом, разработанные УФ-спектрофотометрические методики пригодны для анализа определяемых соединений в смеси и могут быть использованы для анализа многокомпонентных лекарственных форм.

Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., Государственный контракт № П1342 от 11 июня 2010 г., тема «Разработка отечественных многокомпонентных составов лекарственных форм анальгетиков».

Литература

1. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М., 1991.
2. Машковский, М.Д. Комбинированные анальгетики – жаропонижающие и противовоспалительные препараты / М.Д. Машковский // Хим.- фармац. журн. – 1995. – № 5. – С. 46-53.

DEVELOPMENT OF NEW METHODS FOR DETERMINING THE COMPONENTS OF COMBINED ANALGESICS

M.Yu. NOVIKOVA
D.I. PISAREV, O.O. NOVIKOV
D.A. FADEEVA, N.N. POPOV

Belgorod National Research University

e-mail: mnovikova@bsu.edu.ru

A method for identification and quantification in a mixture of compounds such as ibuprofen, ketoprofen, paatsetamol, drotaverine hydrochloride and caffeine was elaborated. The proposed method allows to determine each component of the mixture.

Key words: drug combinations, ibuprofen, ketoprofen, paatsetamol, drotaverine hydrochloride, caffeine, UV-spectrophotometry

УДК 31.23.01 (31.23.21, 31.23.39)

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ ВТОРИЧНОГО СИНТЕЗА В СЕМЕНАХ *VICIA FABA* L., *PISUM SATIVUM* L., *PHASEOLUS VULGARIS* L. И *MOMORDICA CHARANTIA* L.

Доан Х. Жанг
Т.А. Рыжкова
В.К. Тохтарь
О.О. Новиков
Е.Т. Жилякова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: tokhtar@bsu.edu.ru

В статье приведены данные химического анализа некоторых веществ вторичного синтеза, локализованных в семенах конских бобов, горохе посевном, фасоли обыкновенной и момордике харантиа. Качественный анализ выявил наличие во всех исследуемых семенах следов алкалоидов, веществ из группы флавоноидов, танинов и дубильных веществ. Наибольшее содержание дубильных веществ было отмечено для конских бобов, наименьшее – в горохе посевном.

Ключевые слова: биологически активные вещества, алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, бобовые, момордика.

Введение

Анализ биологически активных веществ хозяйственно ценных растений представляет особый интерес. Наиболее перспективными в получении биологически активных веществ являются представители бобовых, а также некоторые нетрадиционные для России культуры, которые могут с успехом выращиваться в новых условиях. Благодаря ценному химическому составу бобовых их начинают использовать в качестве источника веществ для профилактического и лечебного питания (Атлас лекарственных..., 1962; Артемова, 2006; Краснюк, 2009; Ерашова, 2010). Некоторые представители этого семейства включены в перечень лекарственных растений, хотя среди Фармакопей различных стран нет единства по данному вопросу.

Одним из наиболее интересных представителей сем. Тыквенных является *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). Эта культура является традиционной пищевой культурой для стран Юго-Восточной Азии и Тропической Африки. Виды рода Момордика являются перспективным источником ликопина и других каротиноидов, используемых в медицине и фармации. Благодаря своей ценности в последние годы растения начали культивировать в Германии, Румынии, Италии, а также в США, Китае и Японии. Фармацевтические свойства растений рода *Momordica* L. остаются изученными все еще недостаточно (Nerurkar, 2006; Roopashree, 2008).

Цель работы – провести качественный и количественный анализы некоторых веществ вторичного синтеза у представителей семейства Бобовые и Тыквенных.

Объектом исследования были семена *Vicia faba* L. (сорт Севериновские), *Pisum sativum* L. (сорт Мадонна), *Phaseolus vulgaris* L. (сорт Московская белая зеленостручковая 556), *Momordica charantia* L. (сорт TN 125, получен из Вьетнама).

Методы исследования

Анализ растительного сырья проводился по общеизвестным методикам. Для исследования следов алкалоидов готовили экстракт из семян растений. Далее проводили реакцию осаждения с помощью реактивов Бушарда и Драгендорфа. Количество дубильных веществ определяли с помощью титриметрического метода перманганатом калия (0,1н) с пересчетом на танин. Наличие суммы флавоноидов в сырье определяли спектрофотометрическим методом. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый различной концентрации (50, 70, 96%). Оптическую плотность определяли на КФК-2.

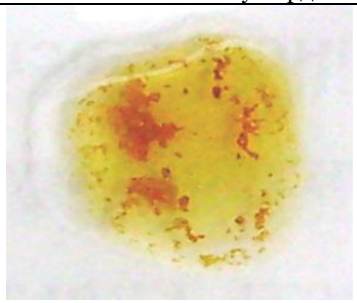
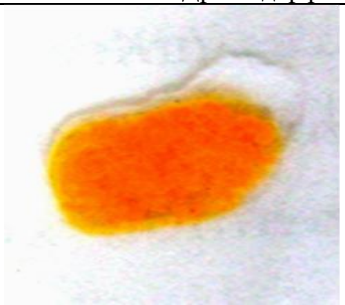
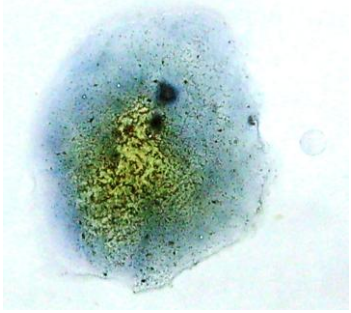
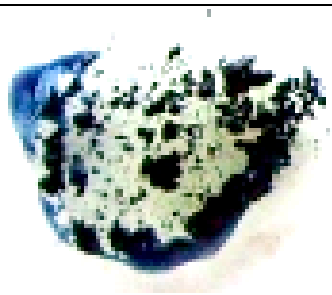
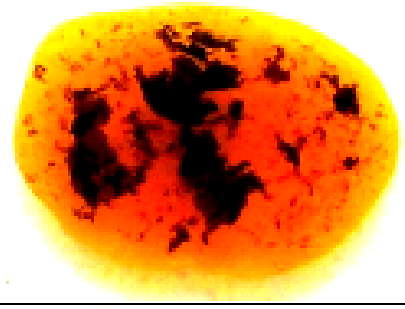
Результаты и их обсуждение

Проведенный качественный и количественный анализ некоторых веществ вторичного синтеза показал следующее.

Качественное исследование проб на вещества из группы алкалоидов свидетельствует о том, что следы этих веществ присутствуют во всех изученных семенах (табл. 1), что подтверждается характером реакции осаждения.

Таблица 1

Качественная реакция на алкалоиды

Растения	Реактив Бушарда	Реактив Драгендорфа
Момордика		
Бобы		
Фасоль		
Горох		

Исследование семян момордики с помощью реактива Бушарда привело к образованию красного хлопьевидного осадка, реактив Драгендорфа вызвал образование оранжево-красного осадка.

При изучении семян бобовых были получены несколько другие результаты. Это видимо объясняется присутствием в них крахмала, поскольку полученный из семян гороха и фасоли раствор оказался мутным. Интенсивное синее окрашивание раствора

вытяжки бобовых, вызванное реактивом Бушарда подтверждает это предположение. Поэтому использование этого реактива не позволяет сделать точные выводы при анализе вытяжки из семян бобовых культур. Использование реактива Драгендорфа также приводило к незначительному синему окрашиванию вытяжки из бобовых, однако общая тенденция образования оранжево-красного осадка четко просматривается.

О наличии пектина в пробе, выделенной из семян исследуемых растений, свидетельствовало образование белого студенистого осадка. Однако характер выпавшего пектина был различным: в пробе с момордикой осадок – более рыхлый, а у представителей бобовых – более плотный.

Количественный анализ дубильных веществ выявил наибольшее их содержание в семенах кормовых бобов (табл. 2). Возможно, это объясняется тем что, селекция гороха и фасоли как пищевых растений, велась в сторону минимизации антипитательных веществ в семенах, в отличие от бобов, являющихся кормовыми растениями. Известно, что дубильные вещества (танины) содержаться преимущественно в семенной кожуре (Куркина, 2008).

Таблица 2

Наличие некоторых веществ вторичного синтеза

Параметры	Бобы кормовые	Горох посевной	Фасоль обыкновенная	Момордика харантиа
Дубильные вещества, мг	7,71	5,64	5,93	-
Следы алкалоидов	+	+	+	+
Наличие пектина	+	+	+	+

Проведенный анализ наличия суммы флавоноидов позволил определить, что наибольшей экстрагирующей способностью для семян бобов и гороха обладал 70%-ый этиловый спирт, т.к. именно при этой концентрации зарегистрировали максимум оптической плотности этих веществ при длине волны 320 нм (рис. 1-2). Для семян фасоли 96% спирт был наиболее оптимальным экстрагентом при длине волны в 320 нм был. Именно в этом диапазоне зарегистрирован максимум оптической плотности флавоноидов у этого образца (рис. 3).

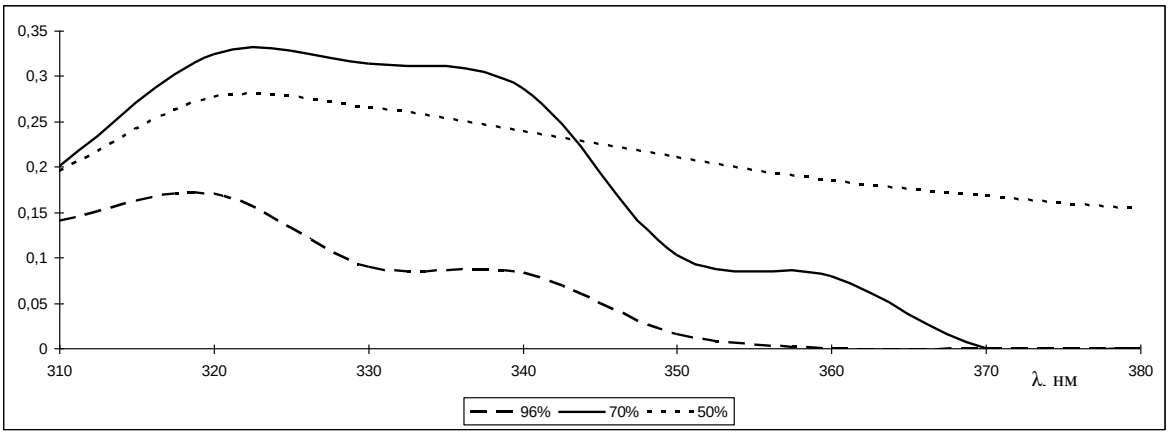


Рис. 1. Спектр оптической плотности спиртовой вытяжки семян бобов

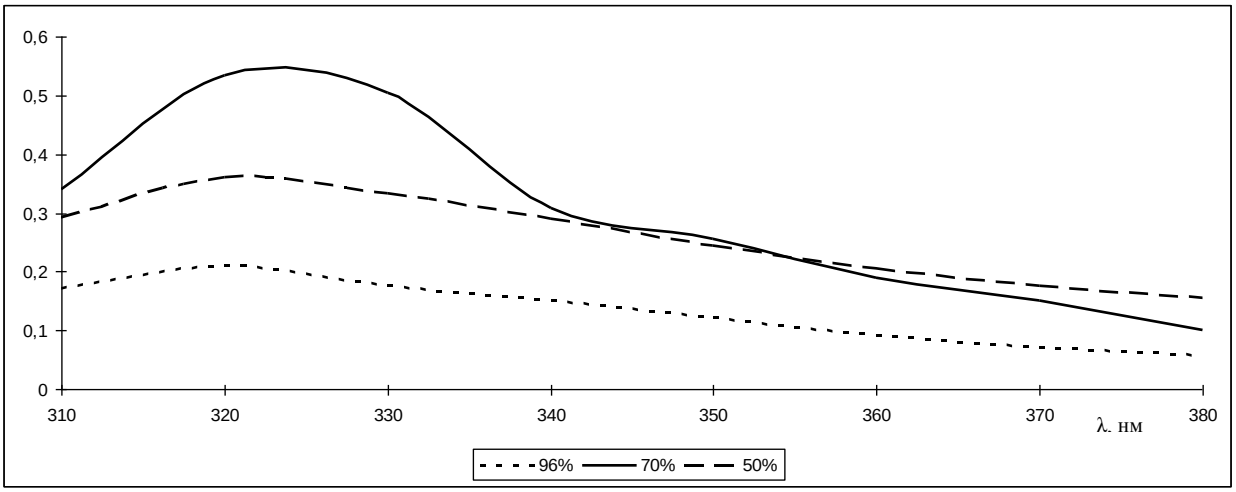


Рис. 2. Спектр оптической плотности спиртовой вытяжки семян гороха

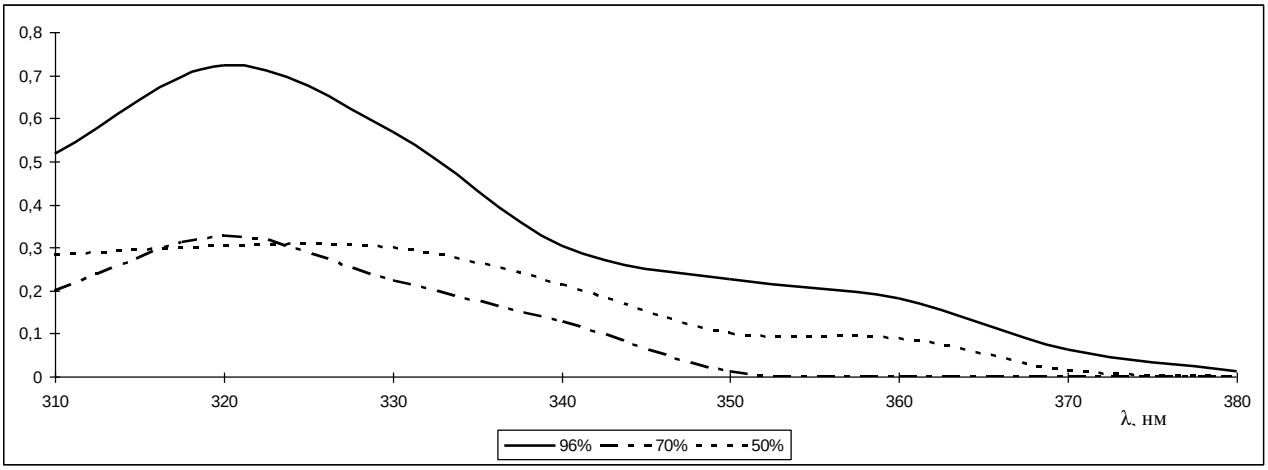


Рис. 3. Спектр оптической плотности спиртовой вытяжки семян фасоли

Сумму флавоноидов у растений момордики определяли качественно с использованием различных экстрагентов - петролейного эфира, метанола, этанола и воды. Образование интенсивного желтого цвета, который становился бесцветным при добавлении разбавленных кислот, указывал на наличие флавоноидов. Среди экстрактов, наличие флавоноидов отмечалось только в случае экстракции с петролейным эфиром.

Выводы

Таким образом, проведенный качественный и количественный анализ изученных растений подтвердил присутствие веществ вторичного синтеза в семенах бобовых и растениях момордики харантиа. Установлено, что вещества, экстрагированные из семян, относятся к группе флавоноидов. В них присутствует пектин, а также следы алкалоидов. Кормовые бобы характеризуются наибольшим процентом накопления дубильных веществ (7,71 мг) в семенах. Растения фасоли и гороха содержали меньшую долю дубильных веществ, чем другие изученные растения, что является отражением различий между пищевыми и кормовыми растениями. Выявлены различия между реактивами, используемыми для анализа вытяжек из семян растений, и определены преимущества их использования по отношению к разным видам. Анализ биологически активных веществ нетрадиционных для средней полосы России тропических растений

момордики харантиа свидетельствует о перспективности их использования в качестве источника биологически активных веществ.

Литература

1. Атлас лекарственных растений СССР – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 400 с.
2. Артемова Е.Н., Царева Н.И. Бобовые в производстве десертов // Проблемы питания: гигиена, безопасность, регионально-ориентированный подход: Материалы I-ой Региональной науч.-практ. конф. 3 марта, 2006 г./ Под ред. Н.В. Сырчиной. – Киров: ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава. – 2006. – С.183-186.
3. Краснюк И.И. Ситостерин гороха: биологическая активность / И.И. Краснюк, А.Е. Глинкина, А.В. Тришин, А.Т. Градюшко, Ф.В. Доненко // Фармация. – 2009. – №7. – С. 38-40.
4. Ерашова Л.Д., Павлова Г.Н., Кашкарова К.К. Продукты питания на основе зерновой фасоли // Пищевая промышленность. – 2010.–№2. – С.48-49.
5. Nerurkar PV, Lee YK, Linden EH, et al. Lipid lowering effects of *Momordica charantia* (Bitter Melon) in HIV-1-protease inhibitor-treated human hepatoma cells, HepG2. // Br. Jour. Pharmacol. – 2006. – 148(8) – P. 1156-64.
6. Roopashree TS, Raman Dang, Shobha Rani RH1, Narendra C. Antibacterial activity of antipsoriatic herbs: *Cassia tora*, *Momordica charantia* and *Calendula officinalis* // Intern. Jour. Applied Research in Natural Products. – 2008. – Vol. 1(3). – P. 20-28.
7. Химический анализ лекарственных растений / под ред. Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. – М. «Высшая школа», 1983. – 176 с.
8. Сорокин В.В. Изучение экстрагирующей способности одно- и двухфазных систем экстрагентов для извлечения флавоноидов для травы клевера лугового / В.В.Сорокин, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова, Т.Х Чибиляев // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. Т.42. - №8. – С. 23-25.
9. Куркина Ю.Н. Комплексный подход в селекции бобов: Монография – Белгород: ИПЦ «ПОЛИТЕРРА», 2008. – 256 с.

ANALYSIS OF THE SECONDARY SYNTHESIS OF CERTAIN SUBSTANCES IN THE SEEDS OF *VICIA FABA* L., *PISUM SATIVUM* L., *PHASEOLUS VULGARIS* L. AND *MOMORDICA CHARANTIA* L.

DOAN H. GIANG
T.A. RUZHKOVA
V.K. TOKHTAR'
O.O. NOVIKOV
YE. T. ZHILYAKOVA

Belgorod National Research University

e-mail: tokhtar@bsu.edu.ru

Chemical analysis was carried out of certain substances in the synthesis of secondary seed *Vicia faba* L., *Pisum sativum* L., *Phaseolus vulgaris* L. и *Momordica charantia* L.. Qualitative analysis revealed the presence of all investigated seeds traces of alkaloids, a group of flavonoids and tannins. The highest content of tannins was noted for *Vicia faba* L., *Pisum sativum* L.

Key words: biologically active substances, alkaloids, tannins, flavonoids, beans, momordica.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ. БИОТЕХНОЛОГИЯ

УДК 661.123:615.451.012:582.933

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СИРОПА ПОДОРОЖНИКА БОЛЬШОГО

Э.Ф. СТЕПАНОВА[1], З.В. БАДАЛЬЯН[2]
А.М. ТЕМИРБУЛАТОВА[1]
А.Ю. АЙРАПЕТОВА[1]

[1] Пятигорская государственная фармацевтическая академия
[2] Северо-Осетинский государственный университет им. К. Хетагурова

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Разработаны технологические схемы производства нативного сока и сиропа из листьев подорожника большого. Проведены микробиологические исследования

Ключевые слова: сок, ферментация, технологическая схема, сироп.

Введение.

Одной из проблем современной медицины является обеспечение профилактики целого ряда заболеваний, которые вызваны дефицитом микроэлементов в организме человека, а также связаны с изменениями природных и социальных факторов.

Однако для получения необходимого эффекта в профилактических целях не всегда целесообразно использовать мощно действующие лекарственные средства, а следует применять парафармацевтические композиции, и особенно биологически активные добавки (БАД), полученные из лекарственных растений и природных веществ.

Объектом изучения явился подорожник большой (Plantago major L., сем. Plantaginace) [1]. Опыт медицины многих стран свидетельствует о многочисленных преимуществах растительных соков по сравнению с применением высушенного сырья. Хорошо известно, что сок из свежесобранных листьев подорожника большого успешно используют для лечения заболеваний желудка. Нами были проведены исследования по разработке технологической схемы получения нативного сока из сырья с целью последующего его введения в состав сиропа.

Материалы и методы.

В качестве объекта исследования использовали листья подорожника большого. Технологический процесс получения сока из листьев подорожника состоит из следующих основных операций: измельчение листьев; прессование; повторное измельчении жома (с образованием второй порции сока и вторичного шрота); объединение первой и второй порций сока; консервирование сока (к полученному соку добавляют 25 частей этилового спирта 96% при постоянном перемешивании и хлорэтон); отстаивание в течение 7 суток; фильтрация. Стадия отжима первичного шрота трудоемка, но необходима, так как первичный шрот содержит 10% сока.

Предложена технологическая схема, которая обеспечивает выход сока не менее 65% (рис. 1). Установлены показатели качества сока подорожника большого: сухой остаток не менее 6,5%; содержание полисахаридов – 2,1%; флавоноидов – 0,0513%; сумма органических кислот – 1,32%; иридоидов – 0,777%.

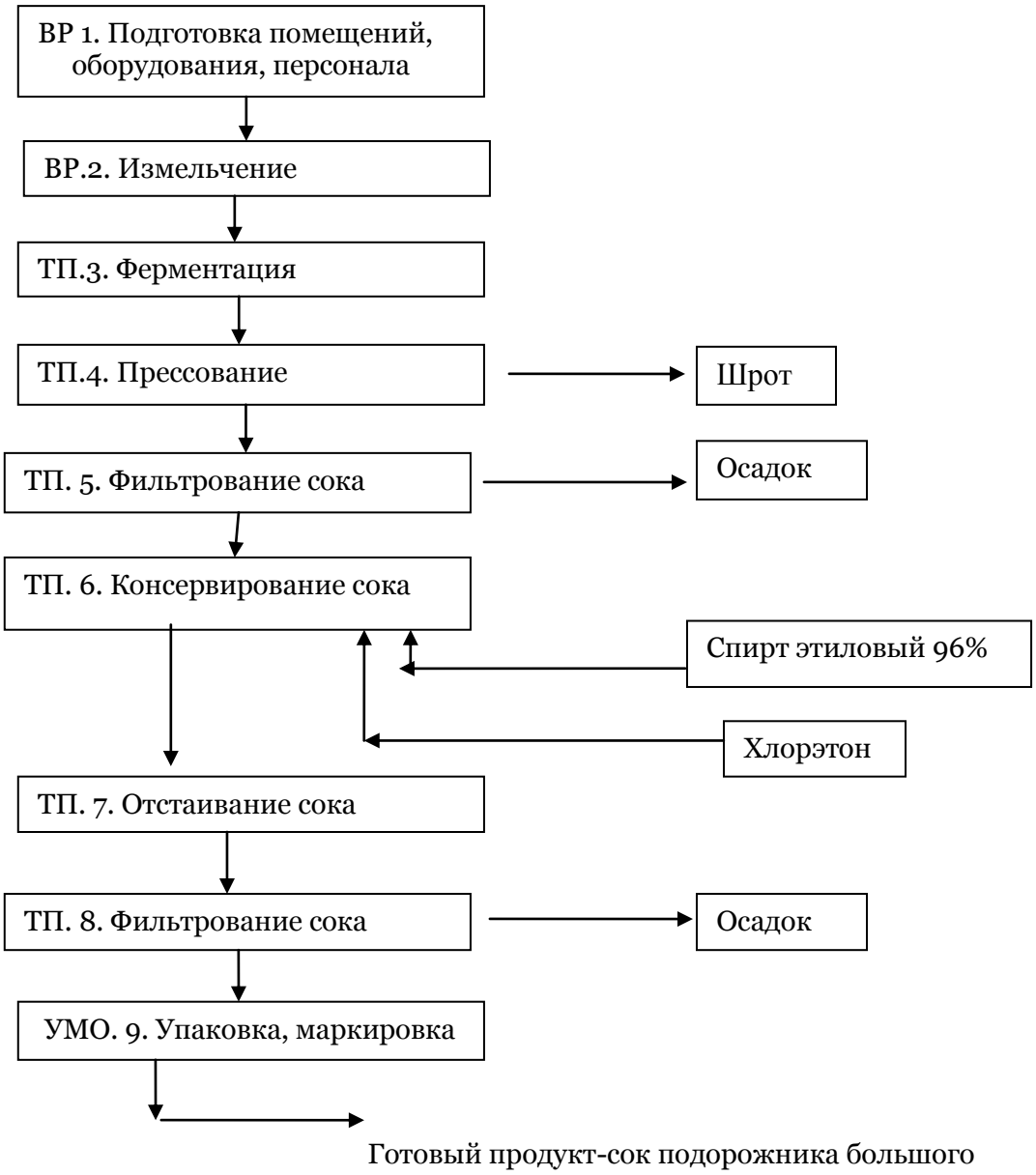


Рис. 1. Технологическая схема получения сока из листьев подорожника большого

Эффективными сиропами с бронхолитирующим действием являются сиропы с содержанием подорожника большого, сочетающего в себе секретолитические свойства полисахаридов с противовоспалительным и антибактериальным эффектами аукубина – вещества, относящегося к группе иридоидов. Аукубин обладает сильным противовоспалительным, антибактериальным и антиоксидантным эффектом, ингибируя пероксидное окисление липидов клеточных мембран бронхов и тем самым усиливая бронхолитическое действие полисахаридов.

Полученный по данной технологической схеме сок вводили в сироп подорожника в качестве действующего компонента.

Сиропы – нестерильные лекарственные формы. Наличие воды в сиропах создает благоприятные условия для роста и размножения микроорганизмов, поэтому применение консервантов необходимо.

Сироп с соком подорожника готовили по традиционной технологии сиропов с использованием лекарственного растительного сырья. В качестве «сладкой системы» были использованы простой сахарный сироп и раствор фруктозы 70% концентрации.

Проведенные исследования показали, что сироп обсеменен бактериальной флорой. Свежеприготовленные сиропы укладываются в нормы микробиологической чистоты, однако при хранении в условиях повышенной температуры, благоприятной для развития микрофлоры, бактериостатическим действием основа не обладает, поэтому было необходимо использование консервантов [2].

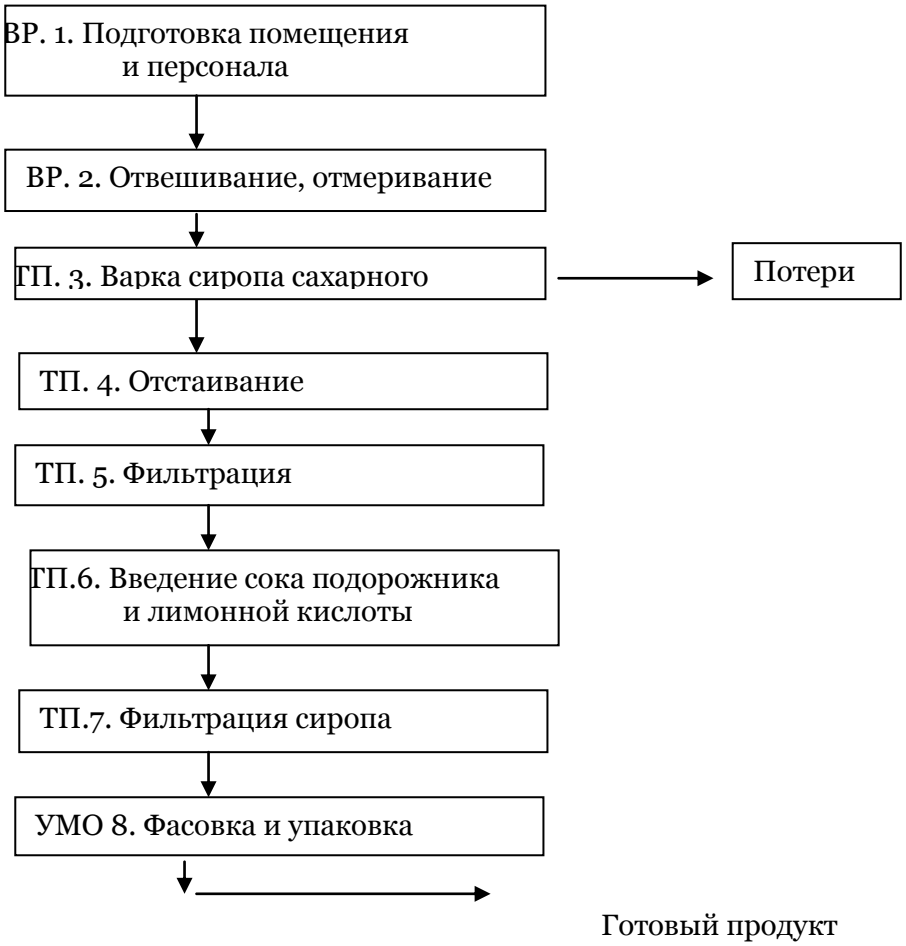


Рис. 2. Технологическая схема получения сиропа с соком подорожника

С целью выбора консервантов и их концентрации для защиты сиропов от микроорганизмов был приготовлен ряд составов с известными консервантами, разрешёнными к использованию в лекарственных препаратах и БАД к пище для внутреннего применения – сорбиновая и лимонная кислоты [3]. Сорбиновая кислота при добавлении её к сиропу изменила его окраску. Поэтому на данном этапе исследований она была исключена. Результаты исследований на микробиологическую чистоту консервированных сиропов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения микробиологической чистоты сиропа подорожника

Консервант	Число жизнеспособных микроорганизмов в 1 г сиропа				Наличие бактерий семейства Enterobacteriacae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
	Бактерий		Грибов		
	Хранение 30 суток	Хранение 6 месяцев	Хранение 30 суток	Хранение 6 месяцев	
Сорбиновая кислота 0,5%	30	65	Менее 10	Менее 10	Нет

Лимонная кислота 0,5%	30	60	Менее 10	Менее 10	Нет

Результаты показывают (табл. 1), что добавление консервантов улучшает микробиологическую чистоту сиропов. Сорбиновая кислота хорошо растворима в водной среде, имеет нейтральный вкус и запах, но при хранении образует кристаллы на стенках склянки. Поэтому в качестве консерванта была использована лимонная кислота [4].

Сироп получали введением сока подорожника в водный раствор смеси сахара и лимонной кислоты, вкусовой сироп – растворением сахара при нагревании до 100°С в воде очищенной. Введение экстракта с консервантом в сиропе проводили при температуре 60°С. После фильтрации сироп передают на фасовку.

Следующим этапом исследований было изучение органолептических свойств композитного сиропа с соком подорожника большого. Полученный сироп подвергали органолептической оценке по методике, разработанной И.Н. Андреевой. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка органолептических свойств сиропа композитного с соком подорожника

Оценка органолептических свойств						Общая оценка восприятия
Внешний вид	Оценка	Цвет	Оценка	Вкус и запах	Оценка	
1	2	3	4	5	6	7
Вязкая прозрачная жидкость	7	Красно-малиновый	7	Кисло-сладкого вкуса с фруктовым запахом	12	25 Отлично

Анализ данных табл. 2 свидетельствует, что приготовленный сироп имеет высокую оценку по своим органолептическим показателям.

Так как сироп относится к БАД, он должен выдерживать требования СанПиН 2.3.2.1078-01, согласно которым в 1 г сиропа допускается не более 5 10^3 КМАФАнМ, не более 50 дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии бактерий семейств Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Результаты определения микробиологической чистоты сиропа приведены в табл. 3.

Результаты микробиологических анализов (табл. 3) свидетельствуют о достаточной степени микробиологической чистоты разработанного фитосиропа.

Таблица 3

Результаты исследования микробиологической чистоты сиропа

Объект исследования	Число жизнеспособных микроорганизмов в 1 г сиропа		Наличие бактерий семейств Enterobacteriace Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
	бактерий	грибов	
Сироп с соком подорожника	< 10	< 10	Нет

Результаты качественного определения состава биологически активных веществ приведены в табл. 4.

Качественные реакции и ТСХ позволили подтвердить наличие основных БАВ, специфичных для изучаемых растительных компонентов.

Для количественного определения суммы окисляемых веществ и органических кислот использовали методики ГФ X1. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 4

Результаты качественного анализа сиропа с помощью химических реакций и ТСХ

Объекты исследований	Предлагаемая методика		Действующие вещества, подтверждённые качественными реакциями и ТСХ
	качественные реакции	ТСХ	
Сироп	Объем 2 мл Реактивы: 5 капель раствора железо-аммониевых квасцов – черно-зеленое окрашивание, исчезающее от прибавления разведенной серной кислоты		Фенольные соединения
	Реакция гидроксамовая проба. Объем: 2 мл Реактивы: 5 мл щелочного раствора гидроксиламина,. 10 мл 1 моль/л раствора кислоты лористоводородной и 5 мл 1% раствора железа (III) хлорида в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной: появляется сиреневое окрашивание	Пластинка "Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ"	Иридоиды

Таблица 5

Результаты количественного определения биологически активных веществ в сиропах

Показатели качества	Требования ТУ	Периоды хранения			
		6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
1	2	3	4	5	6
Сироп с соком подорожника					
1. Внешний вид и описание	Прозрачная жидкость темно-красного цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2. Запах	Специфический	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
3.Вкус	Кисло-сладкий	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
4. Плотность	1.300 - 1.330	1,325	1,325	1,325	1,335
5. Показатель преломления	1.440 - 1.460	1,451	1,452	1,452	1,465
6. Патока	Не допускается	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
7. Определение подлинности: а) иридоиды	Положительная	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
8. Количественное определение: Сумма окисляемых соединений, % органические кислоты, %	 Не менее 0,030 Не менее 0,244	 0,038 0,248	 0,038 0,248	 0,037 0,247	 0,037 0,238
9. Микробиологическая чистота:					
КМАФАнМ, КОЕ/куб см, не более		Выдерж.	Выдерж.	Выдерж.	Выдерж.
БГКП (коли-формы), не допускается в куб см, г	1,0	Выдерж.	Выдерж.	Выдерж.	Выдерж.
Патогенные, в т.ч. сальмонеллы, не допускается в куб см, г	25	Выдерж.	Выдерж.	Выдерж.	Выдерж.
Дрожжи и плесени (сумма) объем куб. см, в котором не допускаются	40	Выдерж.	Выдерж.	Выдерж	Выдерж

Выводы.

Предложена технологическая схема изготовления сиропа, его нормы качества и определен срок годности, составляющий 18 месяцев.

Литература

1. Виды подорожника: содержание действующих веществ / С.А. Соснина, Г.И. Олешко, Л.Г. Печерская, В.Ф. Левинов // Фармация. – 2008. – № 8.-С. 21-24.

2. Степанова, Э.Ф., ТемирбулатоваА.М., Пантюхин А.В. / Разработка и фармакотехнологические исследования сиропа композитного состава с экстрактом родиолы розовой / Э.Ф. Степанова, А.М. Темирбулатова, А.В. Пантюхин // Материалы науч. программы ХП спец. выставки Аптека-2005, 25-28 окт. – М., 2005. – С. 99-100.

3. Темирбулатова, А.М. Разработка состава и технологические исследования комплексного сиропа с экстрактом родиолы розовой / А.М. Темирбулатова, В.В. Жук, Э.Ф. Степанова // Известия вузов. Сев.-Кавк. регион. – Сер. Естественные науки. Спецвыпуск. Фармакология. – 2006. – С.55-57.

4. Темирбулатова, А.М. Разработка технологии и методик анализа сиропа с цветками гибискуса / А.М. Темирбулатова, А.Ю. Айрапетова // Актульные проблемы управления здоровьем населения : сб.науч. тр.с междунар.участ. – Н. Новгород : НижГМА, 2010. – Вып. 3, ч. 2.– С. 303-305.

IMPROVEMENT OF TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION OF SYRUP PLANTAIN

E.F. STEPANOVA[1], Z. V. BADALYAN[2]
A.M. TEMIRBULATOVA[1]
A.Y. AYRAPETOVA[1]

[1] Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

[2] North Ossetian State University K. Khetagurova

e-mail: e.f.stepanova @ mail.ru.

The flowsheets of production of native juice and syrup from the leaves of plantain are developed. Microbiological researches were conducted

Key words: juice, fermentation, flowsheet, syrup.

УДК 546.47, 573.6.086.83:664.022.3

ОБОГАЩЕНИЕ ДРОЖЖЕЙ СОЛЯМИ ЦИНКА

Е.В. БУДКО[1], А.И. КОНОПЛЯ[1]
А..А. ХАБАРОВ[1], Л.А. ГОРБАЧЕВА[2]
Н.О. ЕЛЬЦОВА[1]

[1] Курский государственный медицинский университет

[2] Юго-западный государственный университет, г Курск

e-mail: Budko.e@list.ru

Теории, связывающие развитие многих болезней с дефицитом макро- и микроэлементов, относятся к самым современным научным разработкам. Подтверждена важная роль цинка в здоровом питании человека. Главным источником цинка являются зерновые, однако при очистке их от отрубей содержание цинка в них значительно снижается. Одним из способов повышения содержания микроэлемента в пищевом рационе является обогащение продуктов и полуфабрикатов. В работе приведены результаты оценки жизнеспособности дрожжей в процессе их культивации в солевых растворах цинка

Ключевые слова: микроэлементы, цинк, дрожжи, обогащение.

Рациональное питание детей и взрослых – важнейшее условие поддержания здоровья нации. Однако в настоящее время только у очень немногих людей в нашей стране питание может считаться сбалансированным. В России в настоящее время сложились социально-экономические условия, при которых алиментарные нарушения могут отразиться не только на состоянии здоровья, физическом и интеллектуальном потенциале россиян, но и в целом на жизнеспособности нации [1]. В последние годы в пищевом рационе наблюдается уменьшение доли ряда эссенциальных (незаменимых), в первую очередь минорных, компонентов пищи. К их числу относятся и микроэлементы (железо, медь, цинк, кобальт, марганец, селен и др.). Результаты изучения особенностей питания населения в ряде стран Центральной и Восточной Европы еще в 90-м году показали, что в 30% случаев имеет место недостаточное содержание в пище ионов железа, в 50% — ионов меди, в 60% — ионов цинка. Результаты популяционных исследований, проведенных Институтом питания РАМН, свидетельствуют о крайне недостаточном потреблении и все более нарастающем дефиците витаминов (А, группы В, С, Е), а также микроэлементов (железа, цинка, йода) у значительной части населения Российской Федерации [2].

По данным медицинского диагностического центра молекулярной медицины «Микроэлемент» в России наиболее часто встречается дефицит цинка, меди и марганца, а также избыток кадмия, свинца, мышьяка и ртути [3]. Взрослые в возрасте 40-65 лет страдают полиминеральными дефицитами в 40% случаев. Это связано с неправильным питанием, избыточным поступлением тяжелых металлов (избытки свинца, стронция, кадмия, кобальта, алюминия одновременно в 30% случаев). Избытки стронция находят у 10% мужчин и женщин, у которых выявлен кальций-магниевый дефицит. Дефицит цинка у 20% мужчин связывают с риском простатита и аденомы предстательной железы.

Недостаточность микроэлементов часто регистрируется в раннем детстве, когда потребность организма в них особенно высока, а пища не всегда содержит их в достаточном количестве. У 70% детей до 6 лет есть необходимость введения цинка для укрепления иммунитета, костной ткани (особенно у детей, которые не получали грудного кормления). Дети 6-14 лет имеют дефицит в 50% случаев. У подростков 14-18 лет чаще всего наблюдается дефицит кальция (40%), магния (50%) и цинка (30%) [3.].

Три элемента – медь, магний, цинк – являются первоочередной проблемой при купировании микроэлементозов. Цинк относится к важным и незаменимым для жизнедеятельности организма человека микроэлементам [4]. Уровень потребления цинка в различных странах варьирует в довольно широких пределах – от 5.5 до 17.4 мг/сут. Рекомендованная суточная доза потребления цинка для взрослых в Канаде составляет 9–12 мг, этого достаточно для адекватного питания и предупреждения развития хронических заболеваний. Аналогичными являются рекомендации по потреблению цинка

в США (12–15 мг), Австралии (12 мг). Средние значения суточного потребления цинка составляют 9,0-9,7 мг/сут. в Великобритании, 14 мг/сут в Нидерландах и 7,2 мг/сут. в Японии. В условиях вегетарианского питания в Индии потребление цинка оценивается в 16 мг/сут. Однако такое относительно высокое содержание элемента в исключительно растительных продуктах вегетарианского рациона не гарантирует достаточной обеспеченности вследствие его низкой биодоступности.

Минимальная потребность человека в цинке не определена. Средняя концентрация цинка пищевых рационов покрывается приемом смешанной пищи, воды. При этом учитывается и 0,1 мг цинка, поступающего с вдыхаемым воздухом. Согласно существующим рекомендациям, потребление цинка для взрослой популяции не должно превышать 45 мг/сут., а для беременных и кормящих женщин составляет 55 мг/сут.

Количественно потребности в цинке можно условно разделить на «физиологические» и «пищевые». Первые касаются всосавшегося микроэлемента и определяются течением физиологических процессов, регулирующих рост тканей и скорость его выведения из организма. Всасывание цинка и его биодоступность во многом определяются характеристиками диеты, в составе которой он поступает в пищеварительный тракт человека. Главным источником цинка являются растения, богатые хлорофиллом (лук, шпинат, кресс-салат), зерновые, стручковые, чечевица, фасоль. По мере очистки зерновых продуктов от отрубей содержание цинка в них (в полированном рисе, муке) значительно падает [1]. Недостаток цинка можно восполнить, употребляя хлеб из муки грубого помола, приготовленный на опаре (жидкая закваска из дрожжей и муки). Дрожжи являются необходимой составляющей технологии наиболее широко потребляемой категории продуктов – хлебобулочных изделий. Опара, а точнее — среда, которую она создает, обезвреживает фитин, в присутствии которого цинк не усваивается. Фитиновая кислота содержится во всех зерновых и в сое и обладает способностью поглощать цинк, а также железо и кальций, превращаясь в кишечнике в неусвояемые металлофитиновые соединения.

Способность цинка принимать участие в процессах лигандообразования с органическими молекулами, с одной стороны, объясняет чрезвычайно широкий спектр его участия в разных биологических системах, с другой – позволяет повысить его биодоступность в комбинации с пищевыми лигандами, признанным источником которых являются дрожжи. Обогащение цинком пищевых продуктов и полуфабрикатов является актуальной проблемой [5], для решения которой предложен ряд биодобавок. В частности, зарегистрированы пивные дрожжи, обогащенные цинком. Автолизат дрожжей применяется как источник витаминов группы B, D и аминокислот. Цинк добавляется в виде соли или используется биоцинк, полученный обогащением водоросли спирулины.

Цель исследования – изучить жизнеспособность хлебопекарных дрожжей в процессе их культивации в солевых растворах цинка.

Материалы и методы исследования.

Дрожжи хлебопекарные прессованные представляют собой технически чистую культуру дрожжевых грибов-сахаромицетов, предназначенных для использования в хлебопекарной промышленности. Влажность в день изготовления – не более 75%. Подъемная сила – не более 70 мин.

Для определения подъемной силы дрожжей использовался ускоренный метод определения. Подготовка к анализу: в термостат, предварительно разогретый до температуры 35 градусов по Цельсию, помещали на 2 часа 7 г пшеничной муки, 10-15 мл водного раствора хлорида натрия с массовой долей 2,5%, мерный цилиндр с водопроводной водой, фарфоровую чашку.

Проведение анализа: от средней пробы отобрать и взвесить на технических весах 0,31 г хлебопекарных дрожжей, перенести их в фарфоровую чашку, куда прилить 4,8 мл раствора хлорида натрия, после чего тщательно перемешать до получения однородной суспензии. К полученной суспензии добавить 7 г пшеничной муки, тщательно перемешать и придать полученному тесту шарообразную форму. Поместить полученное тесто в цилиндрическую емкость с водопроводной водой, нагретой до темпера-

туры 35 градусов по Цельсию, после чего емкость поместить в термостат с температурой 35 градусов по Цельсию.

Обработка результатов: показатель «подъемная сила дрожжей» равен периоду времени в минутах, прошедшему с момента опускания теста в емкость до его всплытия, умноженному на коэффициент 3,5.

Для определения влияния солей цинка на жизнеспособность дрожжей хлорид натрия заменяли эквимолярным (0,43 моль/л) количеством соли цинка (хлорид, сульфат, ацетат, квалификация х.ч.). Для оценки токсического влияния концентрации солей увеличивали до предела растворимости.

Результаты исследования и обсуждение.

В ходе оценки возможности культивирования дрожжей на питательной среде, содержащей соли цинка, мы выявили, что на рост и размножение дрожжей влияют как количество соли, так и ее состав. В частности, при использовании цинка ацетата уже при эквимолярном содержании соли произошла гибель микроорганизмов. При использовании цинка сульфата подъемная сила соответствует НД и при эквимолярном содержании, и при его повышении вдвое, при использовании насыщенного раствора происходила задержка роста дрожжей, но гибели не наблюдалось. Цинка хлорид вызывает гибель дрожжей при двукратном от эквимолярного увеличении концентрации. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Значение подъемной силы дрожжей при разном содержании солей цинка в инкубационной среде

Название соли	Молярная концентрация, моль/л	Массовая доля, %	Подъемная сила, мин.	Соответствие НД
Соль отсутствует		-	53±1	соответствует
Натрия хлорид	0,43 моль/л	2,5	56±1	соответствует
Цинка сульфат	0,43 моль/л	6,9	59,5±4	соответствует
	0,68 моль/л	11,0	63±3	соответствует
	1,37 моль/л	22,0	101,5±3	не соответствует
Цинка хлорид	0,43 моль/л	5,8	63±2	соответствует
	0,86 моль/л	11,6	-*	не соответствует
Цинка ацетат	0,43 моль/л	7,8	-	не соответствует

* дрожжи погибли.

Культивация дрожжей хлебопекарных может быть проведена в питательной среде с добавлением соли цинка, причем только сульфат сохраняет и повышает активность дрожжей. Это может быть связано как с концентрацией аниона в растворе, так и с его вовлечением в метаболические процессы дрожжевых клеток. Значительный интерес для дальнейших исследований представляет поиск соединений, нетоксичных для дрожжевых клеток и являющихся источником максимального количества цинка.

Литература

1. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. — М. : ОНИКС 21 век ; Мир, 2004. – 272 с.

2. Коровина, Н.А. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Е.Г. Обыночная // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 29. С. 48. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_494.htm

3. Рустембекова, С. А. Элементный портрет человека – золотой стандарт диагностики / С.А. Рустембекова // Натуральная фармакология и косметология. – 2006. № 3. – Режим доступа: http://www.microelement.ru/inf/microelement

4. Щеплягина, Л.А. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики / Л.А. Щеплягина, Т.И. Легонькова, Т.Ю. Моисеева // Независимое издание для практикующих врачей. – Режим доступа: http://rmj.ru/articles_1061.htm

5. Обоснование уровня обогащения пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, В.П. Спиричев, Л.Н. Шатнюк // Вопросы питания.Т. 79, № 1, 2010. – С. 23-33.

ENRICHMENT OF YEAST BY USING ZINC SALTS

E.V. BUDKO[1]
A.I. KONOPLYA[1]
A.A. HABAROV [1]
L.A. GORBACHEVA [2]
N.O. ELTSOVA [1]

[1] Kursk State Medical University

[2] SouthWest-State University, Kursk

e-mail: Budko.e@list.ru

This article addresses the deficiency of macro-and micronutrients that are relevant to modern scientific developments. Zinc belongs to an important and indispensable trace element for human life. The main source of zinc are cereals, but the removal of bran content of zinc in them is greatly reduced. One way to improve the content of trace elements in the diet is enriched foods and convenience foods. The results of evaluation of the viability of yeast during their cultivation in salt solutions of zinc were shown

Key words: trace elements, zinc, yeast, enrichment

УДК 615.21/26:615.12

РАЗРАБОТКА МИКРОКАПСУЛ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Д.И. ПИСАРЕВ
Н.В. АВТИНА
О.О. НОВИКОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

В статье приведены экспериментальные исследования по созданию микрокапсул с густым экстрактом черемухи поздней. Представлены результаты по разработке и оценке качества густого экстракта, полученного из околоплодника черемухи поздней. Подобраны оптимальные условия изготовления микрокапсул с густым экстрактом физико-химическим методом диспергирования в системе жидкость – жидкость. Проведена стандартизация микрокапсул по содержанию антоцианов.

Ключевые слова: антоцианы черемухи поздней, экстракт густой околоплодника черемухи поздней, цианидин-3-глюкозид, микрокапсулы.

В настоящее время наблюдается увеличение потребности в лекарственных средствах антиоксидантного действия, ограничивающих активность процессов свободнорадикального окисления, протекающих в организме человека.

Повреждающему эффекту свободных радикалов, непрерывно образующихся в организме, противостоит естественная антиоксидантная система, состоящая из ферментов. Главным действующим звеном системы противоокислительной защиты являются антиоксиданты – соединения, способные тормозить, уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления.

Недостаток антиоксидантов позволяет непрерывно наносить ущерб организму и приводить к дегенеративным заболеваниям. В связи с этим разработка средств антиоксидантного действия является, несомненно, актуальной.

Важнейшим источником природных антиоксидантов является растительное сырье флавоноидной природы. В качестве антиоксидантов предложено использовать группу природных полифенолов – суммы антоцианов, выделенных из околоплодника черемухи поздней в виде густого экстракта [1].

Выбор лекарственной формы, предназначенной для включения экстракта, сделан в пользу микрокапсул – пролонгированной формы, обладающей рядом положительных характеристик, а именно возможностью уменьшения частоты приема и курсовой дозы, возможностью устранения раздражающего действия веществ на слизистую желудочно-кишечного тракта и снижения проявления их основных побочных эффектов [3].

Исходя из вышесказанного, **целью** исследования является теоретическое обоснование и экспериментальная разработка состава и технологии микрокапсул, содержащих антоцианы черемухи поздней.

Материалы и методы исследования.

Реализация поставленной цели заключается в решении следующих задач: разработка оптимальной технологии густого экстракта из околоплодника черемухи поздней и оценка его качества, подбор состава и технологии микрокапсул с густым экстрактом.

Для получения густого экстракта, содержащего антоцианы плодов черемухи поздней, использован метод перколяции, согласно которому растительное сырье экстрагировали 1% раствором кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%. Сгущение извлечения из растительного сырья осуществляли с помощью ротационного испарителя при температуре 50°С.

В полученном экстракте определяли потерю в массе при высушивании (влажность) по методике, приведенной в ГФ XI изд. Потеря в массе при высушивании находится в диапазоне 18,9–19,1%.

Количественное определение антоцианов в исследуемом экстракте проводили по собственному характерному поглощению антоцианов, находящемуся в диапазоне длин волн λ = 490–550 нм. Для этого навеску экстракта массой 0,1 г растворяли в 25 мл

1% раствора кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%. Полученный раствор фотометрировали на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне длин волн λ = 450–600 нм, в качестве раствора сравнения использовали 1% раствор кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%. Полученный УФ-спектр представлен на рис. 1.

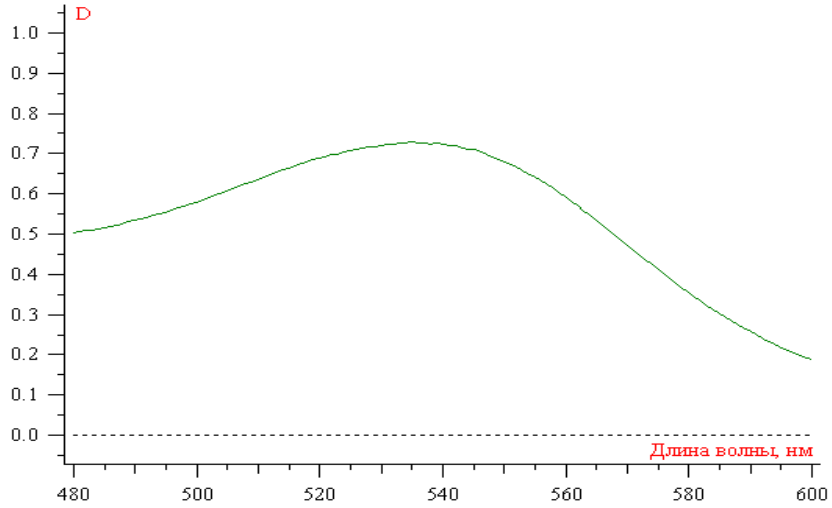


Рис. 1. УФ-спектр раствора густого экстракта черемухи поздней

Расчет содержания суммы антоцианов (X%) в густом экстракте в пересчете на цианидин-3-гликозид проводили по формуле 1:

$$X\% = \frac{A \times W \times M \times 100 \times P}{\varepsilon \times l \times a \times (100 - B) \times 10} \quad (1)$$

где X% – содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-гликозид, %;
W – объем раствора навески густого экстракта, мл;
a – масса навески экстракта, г;
P – общая масса полученного экстракта, г;
M – молярная масса цианидина-3-гликозида, равная 449,17;
l – толщина кюветы, см;
ε – молярный коэффициент поглощения;
B – влажность сырья.

Содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-глюкозид в экстракте составило 3,6%.

Оптимальным методом формирования микрокапсул является физико-химический метод диспергирования в системе жидкость – жидкость [2, 3]. Микрокапсулирование осуществляли в лабораторных условиях, используя следующие технологические стадии: получение пленкообразователя, введение густого экстракта в гидратированную желатиновую массу, формирование микрокапсул, фильтрация и промывание этиловым спиртом, сушка.

На технологическом этапе получения пленкообразователя в качестве основных компонентов для конструирования микрокапсул использовали смесь желатина, глицерина и воды, очищенной в соотношении 1 : 0,1 : 2,3. Раствор желатина изготавливали по общепринятой технологии растворов высокомолекулярных веществ с последующей гидратацией желатина.

Следующей технологической стадией служило введение экстрактивных веществ. Для этого в подогретый до температуры 50-60°С раствор пленкообразователя добавляли густой экстракт плодов черемухи поздней при перемешивании до получения однородной массы.

Процесс формирования микрокапсул осуществляли в реакторе, состоящем из внешней емкости и внутренней, снабженной якорной мешалкой. Внешнюю емкость наполняли горячей водой, при этом нагревая дисперсионную среду (масло раститель-

ное) во внутренней емкости до 40-50°С. Включали мешалку и осторожно вливали подогретую микрокапсульную массу, перемешивая в течение 10 мин.

Диспергирование осуществляли до образования мягких микрокапсул, после чего резко снижали температуру до 5°С, подавая в рубашку реактора лед. Образовавшиеся микрокапсулы отделяли от бесформенной массы, фильтруя и промывая их на фильтре 95% спиртом этиловым. Впоследствии микрокапсулы сушили на открытом воздухе при комнатной температуре до удаления запаха этилового спирта.

Полученные по данной технологии микрокапсулы представляли собой сыпучие частички шарообразной формы темно-коричневого цвета.

Количественное определение антоцианов в исследуемых микрокапсулах проводили по собственному характерному поглощению антоцианов, находящемуся в диапазоне длин волн λ = 490–550 нм. Для этого навеску микрокапсул массой 0,3 г растворяли в 25 мл 1% раствора кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%. Полученный раствор фотометрировали на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне длин волн λ = 450–600 нм, в качестве раствора сравнения использовали 1% раствор кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%. Полученный УФ-спектр представлен на рис. 2.

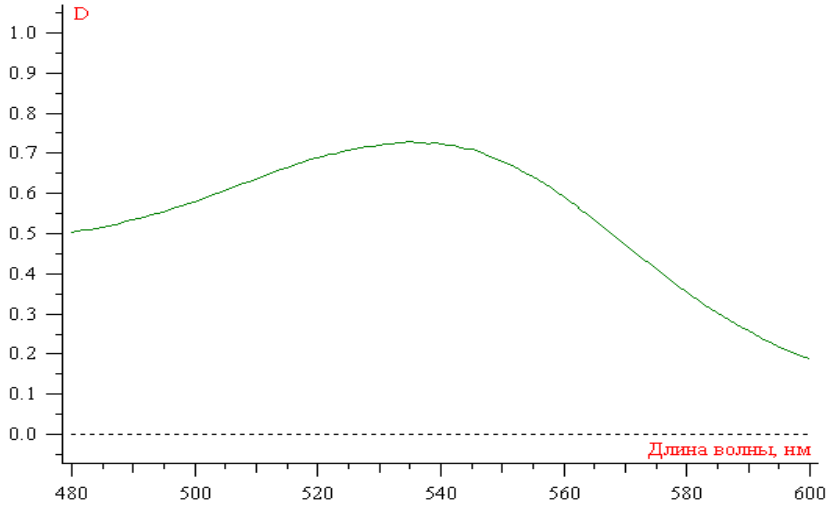


Рис. 2. УФ-спектр раствора микрокапсул с экстрактом черемухи поздней

Расчет содержания суммы антоцианов (X%) в микрокапсулах в пересчете на цианидин-3-гликозид проводили по формуле 1. Содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-глюкозид в микрокапсулах составило 3,42%. Процент включения густого экстракта черемухи поздней – 95%.

В результате проведенных экспериментальных исследований разработана технология получения густого экстракта из плодов черемухи поздней методом реперколяции с последующим сгущением вытяжки из растительного сырья на ротационном испарителе. Изучена возможность включения густого экстракта в микрокапсулы. Процент включения экстрактивных веществ в микрокапсулы из исходного экстракта составил 95%. Осуществлена стандартизация густого экстракта черемухи поздней и микрокапсул с экстрактом по содержанию суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-глюкозид.

Литература

1. Изучение черемухи поздней – Padus serotina (Ehrh.) Agardh. как перспективного источника биологически активных полифенолов / Д.И. Писарев, О.О. Новиков, М.Д. Безменова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2010. – № 22, Вып. 12/2. – С. 155-162.

2. Разработка детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом / Н.В. Автина, Д.И. Писарев, И.В. Спичак [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99). – Вып. 13 – С. 170-176.

3. Солодовник, В.Д. Микрокапсулирование / В.Д. Солодовник – М., 1980. – 120 с.

DEVELOPMENT OF MICROCAPSULES OF ANTIOXIDANT ACTION

D.I. PISAREV
N.V. AVTINA
O.O. NOVIKOV

Belgorod National Research University

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Pilot studies of creation of microcapsules with dense extract of a bird cherry late are given in the article. Results of development and an assessment of quality of the dense extract received from a pericarp of a bird cherry late are presented. Optimum conditions of manufacturing of microcapsules by a physical and chemical dispersion method in liquid-liquid system with dense extract are picked up. Standardization of microcapsules according to the contents anthocyanins is carried out.

Key words: anthocyanins of bird cherry late, bird cherry late pericarp dense extract, cyanide-3-glucoside, the microcapsules.

УДК 615.451.234.012:615.322.073:546.46

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СИРОПА ПЛОДОВ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО И ПЛОДОВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ОБЫКНОВЕННОГО АДАПТАГЕННО-ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕИСТВИЯ

Ю.А. МОРОЗОВ[1]
В.А. МОРОЗОВ[1]
Е.В. МОРОЗОВА[2]

[1] Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова

[2] Северо-Осетинская медицинская академия

e-mail: moroz52@yandex.ru

Разработана технология сиропа плодов лимонника китайского и плодов можжевельника обыкновенного, установлены оптимальная концентрация фитокомпонентов в сиропе и основные показатели качества сиропа. Проведен фитохимический анализ восходящим методом хроматографии в тонком слое сорбента для установления наличия в сиропе органических кислот. Методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) установлено количество основных биологически активных веществ сиропа: кислота аскорбиновая, кислота яблочная, кислота лимонная, схизандрин и γ-схизандрин.

Ключевые слова: лимонник китайский, сироп, органические кислоты, схизандрин, γ-схизандрин.

Введение.

Несмотря на широкий арсенал иммуномодулирующих синтетических лекарственных препаратов, интерес к фитопрепаратам не ослабевает. Комплексы биологически активных веществ, получаемых из лекарственного растительного сырья, чаще всего обладают малой токсичностью, аллергенностью, способствуют более легкому и эффективному воздействию на организм. Одними из перспективных в данном направлении являются такие растительные сырьевые объекты, как fructus Schizandrae chinensis и fructus Jniperus communis.

Наиболее удобной, на наш взгляд, адаптагенно-иммуномодулирующей лекарственной формой является сироп – как по своим технологическим показателям, так и по биофармацевтическим характеристикам.

Целью настоящего исследования явилась разработка технологии сиропа адаптагенно-иммуномодулирующего действия.

Материалы и методы исследования.

Определение плотности и pH сиропа проводили по стандартным фармакопейным методикам [6]. Для проведения анализа сиропа методом хроматографии в тонком слое сорбента использовали хроматографические пластинки «Sorbfil» (10x15), систему растворителей – спирт этиловый 96% : раствор аммиака (4:1), стандартные образцы органических кислот (лимонная, яблочная, винная, аскорбиновая) фирмы «Fluka», проявитель – 0,4% раствор бромкрезолового зеленого.

Количественное определение основных биологически активных соединений сиропа проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографирование проводили на хроматографе фирмы «КНАУЭР».

Для исследования использовались следующие условия: колонка размером 2,0×75 мм с сорбентом ProntoSil 120-5C18AQDB – 2003; подвижная фаза: элюент А – раствор кислоты фосфорной pH = 2,4; элюент Б – раствор ацетонитрила; режим хроматографирования: градиентный от 5% до 100%, скорость подачи ПФ – 0,1 мл/мл; температура колонки = 40°С, объём вводимой пробы – 4,0 мкл, длины волн детектирования – 216, 220, 230, 254, 280, 320, 360 нм. Для того чтобы количественно определить основные компоненты, готовили спиртовые растворы стандартных образцов исследуемых веществ фирмы «Fluka» и хроматографировали в предложенных условиях [3, 4, 5].

Результаты и их обсуждение.

В качестве основных компонентов сиропа мы предлагаем полученные нами ранее 70% спиртовые извлечения (соотношение фаз 1:1) из плодов лимонника китайско-

го и можжевельника обыкновенного. Далее по стандартной классической методике мы получили сироп сахарный, и с использованием одноклеточных организмов Paramecium caudatum нами была установлена концентрация фитокомпонентов в сиропе, которая составила 1:8 [1, 2].

Следующим этапом было установление показателей качества сиропа: плотность, которая составляет 1,25 г/см3, pH – 4,5-5,0, определение наличия патоки (не содержится), определение наличия инвертного сахара (не содержится), качественные реакции на кислоту аскорбиновую, флавоноиды, лигнаны, полифенольные соединения, органические кислоты (все реакции положительные). При проведени фитохимического анализа сиропа методом тонкослойной хроматографии мы наблюдали зоны желто-белого цвета: кислота лимонная (Rf=0,02), кислота винная (Rf=0,11), кислота яблочная (Rf=0,16), кислота аскорбиновая (Rf=0,22), что свидетельствует о наличии органических кислот в полученном сиропе.

Результаты детального фитохимического анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии сиропа плодов лимонника китайского и плодов можжевельника обыкновенного представлены на хроматограмме (см. рис.).

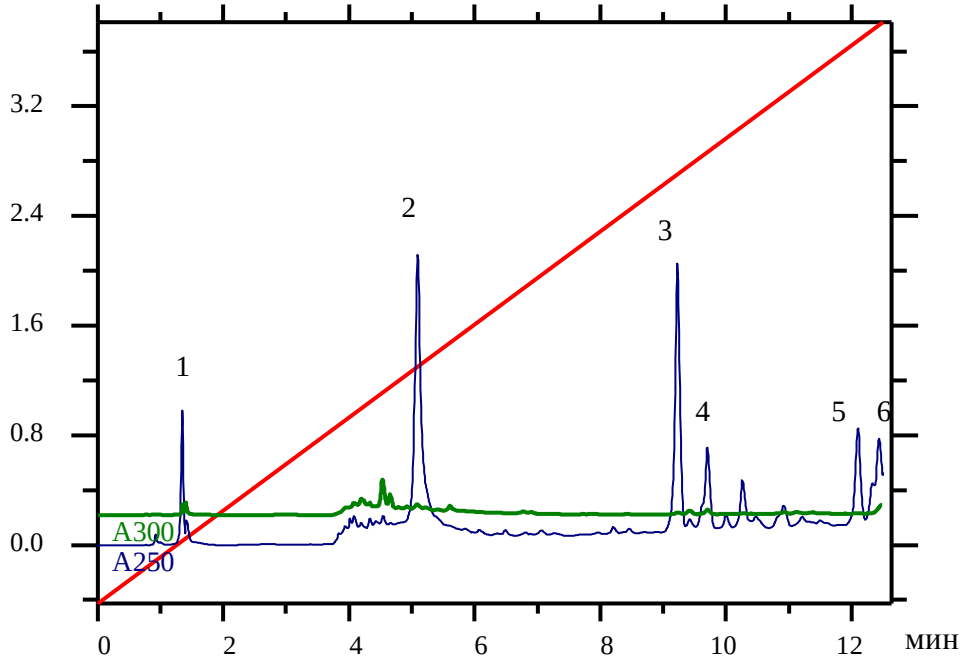


Рис. Хроматограмма сиропа плодов лимонника и плодов можжевельника

Из приведенных на хроматограмме данных видно, что в полученном сиропе содержится около 20 соединений, 6 из которых удалось идентифицировать (см. табл.).

Таблица

Результаты ВЭЖХ-анализа сиропа плодов лимонника китайского и плодов можжевельника обыкновенного

Номер пика на хроматограмме	Наименование вещества	Время удерживания	Количество вещества, мг/л
1	Не идентифицировано	1,54	-
2	Кислота аскорбиновая	5,31	1,93
3	Кислота яблочная	9,18	1,78
4	Кислота лимонная	9,63	0,62
5	Схизандрин	12,1	0,96
6	γ-схизандрин	12,42	0,85

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что нам удалось идентифицировать 5 основных соединений, содержащихся в полученном сиропе.

В настоящее время проводится предварительный фармакологический эксперимент по определению специфической активности предложенного сиропа – адаптагенной и иммуномодулирующей.

Выводы.

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований нами разработана технология сиропа из плодов лимонника китайского и плодов можжевельника обыкновенного и предложены нормы оценки его качества.

Литература

1. Использование экспресс-методов оценки биологической активности на культуре клеток при разработке фитопрепаратов адаптогенного действия / Э.Ф. Степанова [и др.] // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения : сб. науч. тр. – М., 2000. – Т. 39, ч. 1. – С. 299-302.

2. Кудрин, А.Н. Система экспресс-методов интегральной оценки биологической активности индивидуальных и комплексных препаратов на биологических объектах / А.Н. Кудрин, В.В. Ананин, В.Ю. Баланьян // Рос. хим. журн. – 1997. – Т. 41. – С. 25.

3. Кибардин, С.А. Тонкослойная хроматография в органической химии / С.А. Кибардин, К.А. Макаров – М. : Химия, 1978. – 128 с.

4. Шабалдина, Ю.И. Разработка методик качественного и количественного анализа нового сбора и экстракта для лечения и профилактики заболеваний пародонта / Ю.И. Шабалдина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 414-416.

5. Ахрем, А.А. Тонкослойная хроматография / А.А. Ахрем, А.И. Кузнецов. – М. : Наука, 1965. – 175 с.

7. Государственная фармакопея СССР/ МЗ СССР.-11-е изд. – М. : Медицина, 1987. – Вып. 1, 2.

ELABORATING OF TECHNOLOGY AND QUALITY INDICATORS OF SCHIZANDRA CHINENSIS AND JUNIPERUS COMMUNIS FRUITS SYRUP OF ADAPTOGENIC IMMUNOMODULATING

Y.A. MOROZOV[1]
V.A. MOROZOV[1]
E..V. MOROZOVA[2]

[1] North Ossetian State

[2] North Ossetian State Medical Academy

e-mail: moroz52@yandex.ru

The technology of processing the syrup of Schizandra Chinensis and Juniperus communis fruits has been elaborated, optimal concentration of phytocomponents in the syrup and main indicators of the syrup quality have been determined. The phytochemical analysis through ascending method of chromatography in the sorbent thin layer has been conducted to identify organic acids in the syrup. The method of highly effective liquid chromotagraphy allowed to state the quantity of main biologically active substances in the syrup: antisorbutic acid, malic acid, citric acid, schizandrin and γ-schizandrin

Key words: syrup, organic acid, scizandrin, γ-schizandrin

УДК 615.276

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭМУЛЬГАТОРА НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ГЛИЦИНА И ИБУПРОФЕНА ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ

Р.А .АБРАМОВИЧ
А.Н. ВОРОБЬЕВ
И.А. ЕЛАГИНА
Н.И. СИНИЦЫНА

Центр Коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Российский университет дружбы народов

e-mail: abr-rimma@yandex. ru

Изучено влияние поверхностно-активных соединений на биодоступность суппозиториев. Показана зависимость высвобождения ибупрофена и глицина в опытах in vitro от вида поверхностно-активных веществ.

Ключевые слова: суппозитории, поверхностно-активные вещества, глицин, ибупрофен, биодоступность.

Активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов, одним из которых являются вспомогательные вещества, в том числе обладающие поверхностно-активными свойствами. Благодаря биофармацевтическим работам было установлено, что вспомогательные вещества могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ [1, 2].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) – это вещества, снижающие поверхностное натяжение на границе раздела двух фаз. Поэтому роль ПАВ в суппозиториях в первую очередь связана с тем, что они увеличивают интенсивность диффузии и всасывание лекарственных веществ в прямой кишке за счет увеличения их растворимости и воздействия на слизистую путем снижения поверхностного натяжения покрывающего ее слоя слизи. Кроме того, ПАВ в суппозиториях стабилизируют эмульсионную систему самой суппозиторной массы [3].

Наиболее часто употребляемыми в фармацевтической промышленности ПАВ в настоящее время являются неионогенные эмульгаторы в виде высших жирных спиртов и их полиоксиэтилированных производных. Также актуальным остается применение полиоксиэтилированных производных шестиатомного спирта сорбита – твинов. Особый интерес представляло использование Gelucire 44/14 (произв. Gattefosse, Франция), который относится к новому типу амфифильных наполнителей и представляет собой ПЭГ-32 глицерил лаурат, имеет полутвердую воскообразную консистенцию. Используется как вспомогательное вещество в качестве растворителя, эмульгатора, а также для улучшения физико-химических свойств препарата и усиления биодоступности [4, 5, 6].

Целью нашей работы явилось изучение влияния такого рода ПАВ на физико-химические и биофармацевтические свойства модельных смесей суппозиториев с ибупрофеном и глицином.

Материалы и методы исследования.

Были изготовлены модельные смеси суппозиториев с ибупрофеном и глицином на основе твердого жира «Hard fat» (Произв. Loders Croklaan, Голландия), отвечающего требованиям ТУ 9369-001-28910991-10. Одним из разработчиков данных ТУ является Р.А. Абрамович. Суппозитории изготавливали методом выливания расплавленной гомогенизированной массы в формы-ячейки из поливинилхлоридной пленки. Масса суппозитория составляла 1, 45 г. В качестве ПАВ использовали: твин-80, эмульгатор твердый Т-2; эмульгатор № 1; цетеарет-25; полигликозированные глицериды Gelucire 44/14; Lanette SX (смесь цетеарилового спирта, лаурилсульфата натрия, цетеарил сульфата натрия); лецитин.

По данным литературы критическая концентрация ПАВ находится в районе

между 1 и 3 % по отношению к массе суппозитория. Высокая концентрация ведет к мицеллярному включению растворенных молекул действующих веществ в водной фазе прямой кишки. Это приводит к препятствию или замедлению поступления лекарственных веществ через мембраны. Концентрация ПАВ в проводимом нами сравнительном исследовании была одинаковой и составляла 1% от массы суппозитория.

При изготовлении модельных смесей суппозиториев с ибупрофеном и глицином использовали универсальную лабораторную установку IKA «MagicLab». Ибупрофен вводили в дозе 452 мг/суппозиторий по типу суспензии, глицин вводили в дозе 50 мг/суппозиторий по типу раствора. Разогретую основу помещали в чашу установки, вводили субстанцию и диспергировали (ибупрофен) или гомогенизировали (глицин) при 14000 об/мин. в течение 10 мин. Твердость суппозиториев определяли на приборе Erweka «SBT-2». Для определения температуры плавления использовали тестер для определения точки плавления суппозиториев Erweka «SSP».

Биофармацевтические исследования, связанные с процессом высвобождения ибупрофена и глицина из суппозиториев, проводили в опытах in vitro методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (нелакированный целлофан). Опыт проводили в условиях термостата при температуре (36±1)°С. В качестве диализной среды использовали раствор натрия гидрокарбоната в воде (15 г/л), имеющий pH 7,5, что соответствует pH кишечного сока прямой кишки. Отбирали пробы по 5 мл через определенные промежутки времени, восполняя объем до исходного. Содержание вещества в диализате определяли методом ВЭЖХ и выражали в процентах по отношению к содержанию в исследуемых образцах.

Результаты и обсуждение.

Результаты изучения показателей качества и полноты высвобождения ибупрофена и глицина из суппозиториев статистически обработаны и представлены в сводной табл. 1.

Таблица 1

Выбор ПАВ для суппозиториев с глицином и ибупрофеном

Наименование ПАВ	Показатели качества							
	Температура плавления, °С		Время полной деформации, с		Твердость, кг/суппозиторий		% высвобождения через 2 часа (in vitro)	
	Суппозитории: №1-ибупрофен, №2- глицин							
	1	2	1	2	1	2	1	2
Эмульгатор №1	37,1±0,6	37,0±0,8	660±13	600±13	4,5±0,2	4,6±0,4	53,8±5,6	49,4±5,6
Эмульгатор Т-2	37,0±0,5	37,0±0,7	720±13	600±13	4,3±0,3	4,3±0,1	51,8±5,5	49,7±5,0
Твин-80	36,5±0,3	36,0±0,5	240±15	180±15	3,0±0,1	2,7±0,3	72,2±5,8	70,9±5,1
Цетеарет-25	36,7±0,4	36,5±0,7	210±18	210±18	3,9±0,4	4,2±0,4	65,2±5,3	61,0 ±4,6
Gelucire 44/14	36,2±0,6	36,2±0,5	300±18	280±21	3,0±0,2	3,2±0,5	75,6±5,4	102,6±6,6
Lanette SX	36,4±0,5	36,5±0,5	280±19	280±16	3,6±0,5	3,0±0,3	65,7±6,6	65,1±4,7
Лецитин	36,8±0,4	36,6±0,6	180±11	280±13	2,8±0,3	2,7±0,2	65,1±4,6	65,2±5,3
Без эмульгатора	36,9±0,6	36,8±0,7	270±13	290±15	2,6±0,2	2,5±0,4	50,4±5,6	46,2±4,9

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что все используемые в эксперименте ПАВы обеспечивают соответствие модельных суппозиториев требованиям ГФ XI по показателю температура плавления (за исключением эмульгатора Т-2, где наблюдается незначительной повышение) и показателю времени полной деформации. Все без исключения ПАВы обеспечивают полную деформацию суппозиториев в течение времени, указанного в ГФ XI издания (не более 15 мин.). Наименьшим значением времени полной деформации от 3 до 4 мин. обладают суппозитории, содержащие лецитин и твин-80. Наибольшее время отмечено для суппозиториев с эмульгаторами № 1 и Т-2. При этом для этих суппозиториев отмечают повышенные значения твердости (от 4,2 до 4,6 кг) и температуры плавления (от 37,0°С до 37,2°С). Для них также отмечается пониженное высвобождение действующих веществ в диализат (от 49,4 до 54,6%). Для

ибупрофена наиболее оптимальным оказался эмульгатор Gelucire 44/14, концентрация ибупрофена в диализате через 2 часа диализа составила 102,6% от заданной дозы. На высвобождение глицина наибольшее влияние оказывает твин-80 (70,9%).

Поскольку доза (452 мг) для суппозиториев с ибупрофеном позволяет определять его концентрацию в диализате, считали целесообразным изучить влияние Gelucire 44/14 на динамику высвобождения ибупрофена из суппозиториев в опытах in vitro в сравнении с суппозиториями Долормин (Германия). Результаты исследований представлены в табл. 2 .

Таблица 2

Влияние ПАВ на полноту высвобождения ибупрофена из суппозиториев

Время диализа, t мин	Полнота высвобождения ибупрофена, %		
	Суппозитории с Gelucire 44/1	Препарат сравнения Суппозитории Долормин	Суппозитории без ПАВ
10	72,3±1,8	3,34±0,7	0,90±0,2
20	96,2±1,4	15,00±1,8	3,34±0,3
30	99,5±1,2	41,40±1,4	6,90±1,1
40	99,9±2,8	60,50±2,5	9,67±0,9
50	101,2±3,0	77,90±2,8	15,80±1,3
60	101,3±2,1	93,60±2,2	15,60±1,5

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что для ибупрофена оптимальным эмульгатором является Gelucire 44/14, который обеспечивает высвобождение ибупрофена более 70% уже в первые 10 минут диализа. Это в десятки раз превышает концентрацию ибупрофена, высвободившегося из препарата сравнения. Таким образом, доказано влияние ПАВ на полноту высвобождения глицина и ибупрофена из основы твердый жир.

Выводы.

Изучено влияние ПАВ на физико-химические и биофармацевтические свойства модельных смесей суппозиториев с ибупрофеном и глицином на основе твердого жира. Показано, что оптимальная биодоступность ибупрофена в опытах in vitro достигается введением Gelucire 44/14. Установлено, что при введении в состав твердого жира твина-80 отмечается наибольшая полнота высвобождения глицина из основы.

Исследования проводились на оборудовании Центра коллективного пользования Российского университета Дружбы народов в рамках государственного контракта № 16.552.12.7002 мероприятие 5.2.

Литература

1. Controlled release tamsulosin hydrochloride from alginate beads with waxy materials. / M.S. Kim, G.D. Park, S.W. Jun, S. Lee, J.S. Park, S.J. Hwang // Farmaco. – 2005. – № 9. – P. 777-782.

2. Effect of the surfactant on the availability of piroxicam as a poorly hydrosoluble drug from suppositories. Pharmazie / M. Dal Zorro, E. Franceschinis, A. Punchina, N. Realdon. – 2012. – № 1. – P. 37-45.

3. Muller, B. W. Suppositories, pharmakologic, biopharmazie and galen rectal and vaginal anzuwendender Arzneiformen Wissenschaftl. Verlag. – Stuttgart. Germany, 1986. – P. 91-135.

4. Geeta, M.P, Madhabhai M.P. Design and in vitro evaluation of a novel vaginal drug delivery system based on gelucire.Pharm Pharmacol. – 2005. – №57. – P. 1521-1528.

5. Karataş, A, Yüksel N, Baykara Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. Int. J. Pharm. – 2004. – №281 – P. 107-18.

6. Svensson, A, Neves C, Cabane B. Hydration of an amphiphilic excipient, Gelucire 44/14. Int J Pharm. – 2000. – №208. – P. 13-21.

STUDY OF THE INFLUENCE OF EMULSIFIERS ON RELEASE OF GLYCINE AND IBUPROFEN FROM SUPPOSITORIES

R.A. ABRAMOVICH
A.N. VOROBYOV
I.A. ELAGINA
N.I. SINITSINA

Shared Research and educational center of the Peoples Friendship University of Russia

e-mail: abr-rimma@yandex. ru

We investigated the influence of surfactants on the bioavailability of suppositories. In the article the dependence of the release of ibuprofen and glycine from the type of surfactant in vitro experiments is shown.

Key words: suppositories, surfactants, glycine, ibuprofen, bioavailability.

УДК 615.015.14.661.122

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АЦИКЛОВИРА В ВОДЕ

Е.Т. ЖИЛЯКОВА
О.О. НОВИКОВ
М.Ю. НОВИКОВА
А.С. ТКАЧЕВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: haitelle@gmail.com

В статье изложены данные об увеличении растворимости ацикловира, который ввиду своей низкой растворимости в воде без супрамикроструктурирования не может быть использован в глазных каплях. Увеличение растворимости ацикловира может быть достигнуто за счет использования солюбилизаторов, в частности, бета-циклодекстрина.

Ключевые слова: ацикловир, бета-циклодекстрин, супрамикроструктурирование, растворимость, фармацевтическая технология, глазные капли, вирусные конъюнктивиты.

Вирусные конъюнктивиты остаются по-прежнему одной из наиболее часто встречающихся нозологий среди воспалительных заболеваний глаз и составляют около 62% от всех вирусных офтальмологических патологий [1]. Для разработки состава лекарственных форм антивирусного действия был проведен предварительный маркетинговый анализ, по результатам которого установлено, что наиболее активной противовирусной фармацевтической субстанцией является ацикловир, который из-за низкой растворимости в воде не может быть использован в глазных каплях [2]. Решение этого вопроса будет иметь практическое значение для фармацевтической промышленности. Поэтому разработка методики повышения растворимости ацикловира является актуальной для создания пролонгированных глазных капель противовирусного действия.

Материалы и методы исследования: ацикловир USP27, бета-циклодекстрин, фармакопейный метод, метод супрамикроструктурирования, спектрофотометрический метод, ВЭЖХ.

Целью работы является разработка методики повышения растворимости ацикловира для создания пролонгированных глазных капель противовирусного действия.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

- изучение растворимости ацикловира путем супрамикроструктурирования субстанции режимах в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1;
- изучение влияния амплитуды гомогенизирования в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin Sonoplus HD 3200 на количество вещества ацикловира, перешедшего в раствор;
- изучение растворимости ацикловира с бета-циклодекстрином при совместном и раздельном супрамикроструктурировании в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1.

На рис. 1 представлен дизайн исследования растворимости ацикловира.

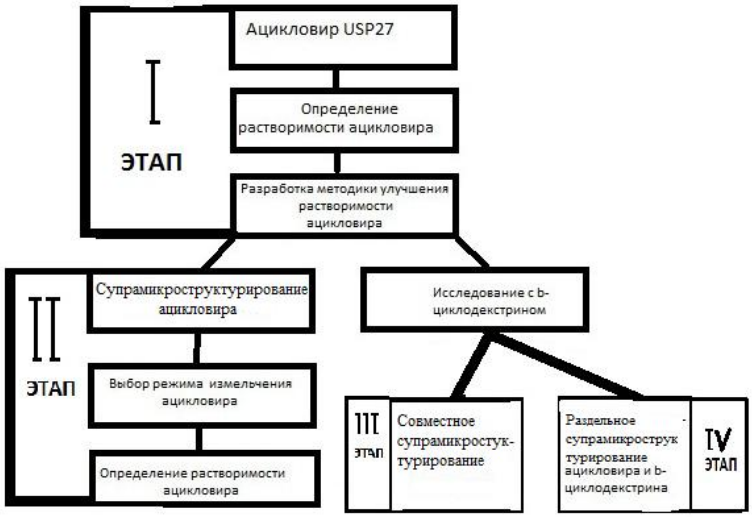


Рис. 1. Дизайн исследования

Как видно из рис. 1, исследование растворимости ацикловира включает четыре этапа. На первом этапе исследования изучали растворимость ацикловира фармакопейным методом по ОФС 42-0049-07 ГФ XII. В ходе исследования установлено, что без супрамикроструктурирования в раствор переходит около 0,6 мг ацикловира из навески.

Одним из эффективных методов повышения растворимости фармацевтических субстанций является супрамикроструктурирование. На втором этапе исследования подбирали условия и режим супрамикроструктурирования навески субстанции ацикловира около 0,1012 г в течение от 5 до 45 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1. Установлено, что оптимальным временем измельчения является 10 минут.

При измельчении навески в течение 10 минут и перемешивании раствора в течение 7 минут при амплитуде 50% в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin Sonoplus HD 3200 количество ацикловира, перешедшего в раствор, составляет около 1,7 мг, что больше на 64,7%, чем при растворении субстанции, не подвергшейся супрамикроструктурированию.

Одним из технологических приемов повышения растворимости является введение солюбилизаторов. Поэтому было продолжено дальнейшее исследование увеличения растворимости ацикловира для создания глазных капель противовирусного действия с наиболее перспективным солюбилизатором — b-циклодекстрином [3].

На третьем этапе исследования изучали растворимость навески ацикловира с бета-циклодекстрином 1:1 (около 0,2 г.) при совместном супрамикроструктурировании в течение от 5 до 60 минут. Количество ацикловира, перешедшего в раствор, изучали методом ВЭЖХ. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Изучение растворимости ацикловира с b-циклодекстрином 1:1 при совместном супрамикроструктурировании от 5 до 60 минут

Время измельчения, мин.	Площадь пика, maU*S
5	1549,52
10	3146,03
15	4625,24
30	5864
45	5650,97
60	4703,11

Как видно из табл. 1, максимальное количество ацикловира, перешедшего в раствор, наблюдается у ацикловира и бета-циклодекстрина, измельченных совместно в течение 30 минут.

На рис. 2 представлена кривая, показывающая зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения бета-циклодекстрина и ацикловира.

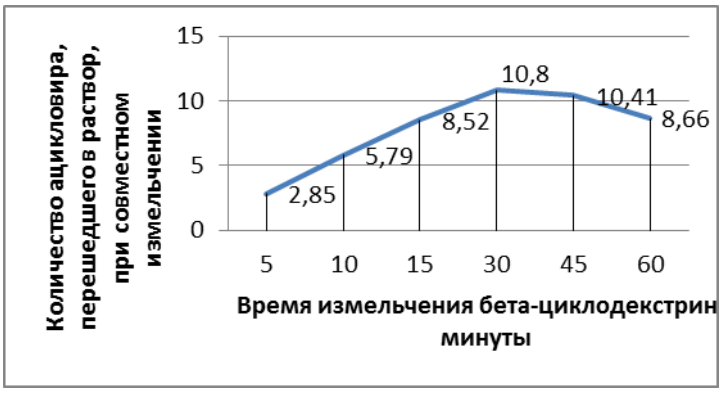


Рис. 2. Зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения бета-циклодекстрина и ацикловира при совместном измельчении 1:1

Как видно из рис. 2, при совместном супрамикроструктурировании бета-циклодекстрина и ацикловира в течение 30 минут в раствор переходит максимальное количество ацикловира в соотношении 1:1.

На четвертом этапе исследования изучали растворимость ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1, обладающего наибольшей растворимостью, и супрамикроструктурированного b-циклодекстрина в течение от 5 до 60 минут в соотношении 1:1 при раздельном измельчении субстанций. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Изучение растворимости ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут, с b-циклодекстрином, супрамикроструктурированным в течение 10 минут, 1:1

Время измельчения b-циклодекстрина, мин.	Площадь пика, maU*S
5	6203,23
10	6729,33
15	6861,75
30	11765
45	9098,41
60	6328,04

Как видно из табл. 2, наибольшее количество ацикловира, перешедшего в раствор, наблюдается при времени измельчения b-циклодекстрина в течение 30 минут. Следовательно, оптимальное время супрамикроструктурирования b-циклодекстрина составляет 30 минут.

На рис. 3 представлена кривая, описывающая зависимость ацикловира, перешедшего в раствор при раздельном измельчении ацикловира и бета-циклодекстрина в сотношении 1:1.

Рис.3. Зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения бета-циклодекстрина, в соотношении 1:1

Как видно из рис. 3, при измельчении бета-циклодекстрина в течение 30 минут наблюдается максимальное значение перешедшего в раствор ацикловира, превышающее количество перешедшего в раствор неизмельченного вещества в 36 раз.

На следующем этапе изучения растворимости ацикловира изучали растворимость ацикловира с супрамикроструктурированным b-циклодекстрином в соотношении 1:2. Полученные данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, с увеличением количества b-циклодекстрина количество перешедшего ацикловира в раствор снижается, при этом при супрамикроструктурировании b-циклодекстрина в течение 30 минут наблюдается максимальное количество перешедшего в раствор ацикловира при данном соотношении субстанций.

Таблица 3

Изучение растворимости ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут, с супрамикроструктурированным b-циклодекстрином 1:2

Время измельчения b-циклодекстрина, мин.	Площадь пика, maU*S
5	3986,85
10	4832,97
15	7655,84
30	7819,91
45	4500,86
60	2239,98

Следовательно, соотношение ацикловира и b-циклодекстрина 1:2 при времени измельчения ацикловира в течение 10 минут и b-циклодекстрина в течение 30 минут использовать нецелесообразно.

На рис. 4 представлена кривая, описывающая зависимость изменения количества перешедшего в раствор ацикловира от времени измельчения ацикловира и бета-циклодекстрина в соотношении 1:2.

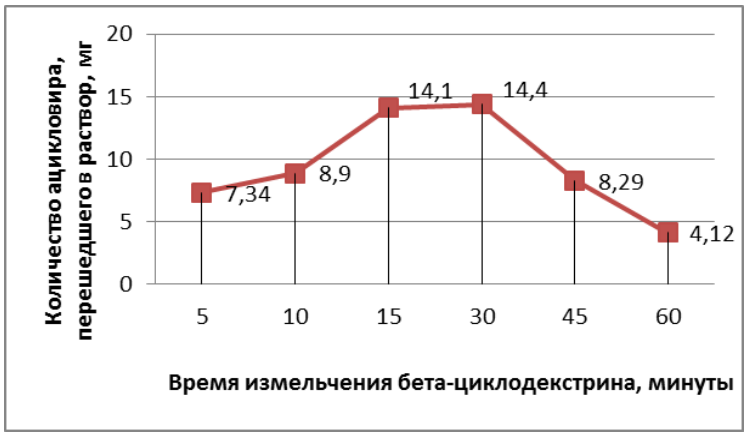


Рис. 4. Зависимость изменения количества перешедшего в раствор ацикловира от времени измельчения бета-циклодекстрина в соотношении 1:2

Как видно из рис. 4, оптимальное время измельчения бета-циклодекстрина составляет 30 минут, так как при соотношении 1:2 ацикловира и бета-циклодекстрина максимальное количество ацикловира переходит в раствор при данном времени супрамикроструктурирования.

На следующем этапе исследования уменьшили массу навески b-циклодекстрина и исследовали растворимость ацикловира и b-циклодекстрина в соотношении 1:0,5. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Изучение растворимости ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут, и супрамикроструктурированного b-циклодекстрина 1:0,5

Время измельчения b-циклодекстрина, мин.	Площадь пика, maU*S
5	4435,13
10	8227,71
15	8571,4
30	9878,12
45	6159,75
60	4271,56

Как видно из табл. 4, максимальное количество ацикловира переходит в раствор при супрамикроструктурировании b-циклодекстрина в течение 30 минут, около 17,94

мг из навески около 100 мг, что несколько меньше, чем при соотношении ацикловира и бета-циклодекстрина 1:1. Поэтому соотношение 1:0,5 использовать нецелесообразно.

На рис. 5 представлена кривая, показывающая зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения ацикловира и бета-циклодекстрина при соотношении 1:0,5.

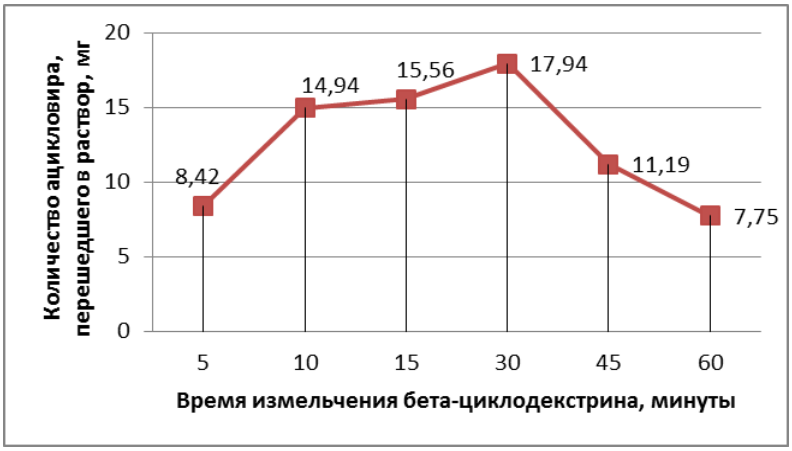


Рис.5. Зависимость количества перешедшего в раствор ацикловира от времени измельчения бета-циклодекстрина при соотношении 1:0,5

Как видно из рис. 5, максимальное количество ацикловира при данном соотношении также переходит в раствор при измельчении бета-циклодекстрина в течение 30 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1. Следовательно, оптимальным временем измельчения бета-циклодекстрина является 30 минут.

Установлено, что максимальное количество ацикловира переходит в раствор при раздельном супрамикроструктурировании ацикловира в течение 10 минут и супрамикроструктурировании бета-циклодекстрина в течение 30 минут при соотношении субстанций 1:1 в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1 и составляет около 21,67 мг, что превышает растворимость субстанции, не подвергнутой супрамикроструктурированию, в 36 раз, и растворимость субстанции, подвергнутой измельчению в течение 10 минут без бета-циклодекстрина, в 13 раз, что является перспективным для создания глазных капель противовирусного действия на основе ацикловира.

Работа выполнена в рамках Задания Министерства образования и науки РФ НИУ «БелГУ» №3.2473.2011 по теме «Технологические аспекты разработки новых составов инновационных лекарственных форм на основе субмикро/наноструктурированных субстанций».

Литература

1. Уфимский НИИ глазных болезней: статистика заболеваемости вирусными конъюнктивитами [Электронный ресурс] – Режим обращения: http://ufaeyeinstitute.ru/group9/page133/ (20.03.2012 г.)

2. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственнх форм / Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова, О.О. Новиков, А.С. Ткачева, Д.В. Придачина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1 . – С. 179-183.

3. Nikhil K. Sachan. Enhancement of Solubility of Acyclovir by Solid Dispersion and Inclusion Complexation Methods / Nikhil K. Sachan, Seema Pushkar, S.S. Solanki [and all.]/ University, Kanpur World Applied Sciences Ioumal. – 2010. – № 11 (7). – P. 857-864.

DEVELOPMENT OF METHODS OF INCREASING SOLUBILITY OF ACYCLOVIR IN WATER

E.T. ZHILYAKOVA, O.O. NOVIKOV
M.Yu. NOVIKOVA, A.S. TKACHEVA

Belgorod National Research University

e-mail: haitelle@gmail.com

In the review the data on the increase of solubility of acyclovir have been presented. The acyclovir has a low solubility in water and without supramicrostructured acyclovir can't be used in eye drops. The increase in solubility of acyclovir can be achieved through the use of solubilizers, in particular, beta-cyclodextrin.

Key words: acyclovir, betacyclodextrin, supramicrostructured, solubility, pharmaceutical technology, eye drops, viral conjunctivitis.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 615.1:371.388(075.8)

РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ ДЛЯ ПРОПЕДЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ПО АПТЕЧНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

Т.Г. ЯРНЫХ
О.С. ДАНЬКЕВИЧ

Национальный фармацевтический университет, Украина

e-mail: os-dan@mail.ru

В статье приведена характеристика разработанной на кафедре технологии лекарств Национального фармацевтического университета «Рабочей тетради для пропедевтической практики по аптечной технологии лекарств» для студентов 1 курса. Опыт применения новой рабочей тетради на кафедре показал значительное уменьшение времени, необходимого студентам для оформления протоколов работы, и высвобождение времени для практической работы.

Ключевые слова: рабочая тетрадь, пропедевтическая практика.

Практика для студентов – обязательное условие дневного обучения. Практика дает отличную возможность ознакомиться с будущей специальностью и осознать цели обучения, определить, какими профессиональными навыками нужно овладеть в первую очередь. Ознакомительная (пропедевтическая) практика по аптечной технологии лекарств проводится для студентов первого курса и предусматривает ознакомление с производственными помещениями аптеки, правилами санитарного режима и техники безопасности, а также освоение первичных навыков дозирования, фасовки, упаковки и оформления к отпуску лекарственных препаратов.

Практическая работа студентов-первокурсников является первой пробой сил будущих специалистов. Она должна приносить удовольствие, которое в свою очередь будет поддерживать в них постоянный интерес к обучению. Во время пропедевтической практики студенты выполняют практическую работу и ведут рабочие записи, в которых описывают всю выполненную ими работу. Ведь известно, что приобретение профессиональных умений связано с многократным мысленным и мануальным повторением действий специалиста.

Поэтому для оптимизации и структурирования работы на занятиях сотрудниками кафедры технологии лекарств Национального фармацевтического университета разработана «Рабочая тетрадь для пропедевтической практики по аптечной технологии лекарств». На сегодняшний день в средней школе при проведении уроков широко используются рабочие тетради, а в высшей школе это практикуется значительно реже. Хотя для вчерашних школьников, ставших сегодня первокурсниками, такой вид работы естественен и привычен. В тетради описаны все виды деятельности, обязательные для выполнения во время пропедевтической практики, и образец ведения рабочих записей. При этом рабочая тетрадь предназначена как для самостоятельной работы студентов, так и для протоколирования выполненной ими практической работы.

Материал каждой темы структурирован и включает 3 блока: самостоятельную подготовку, общие методические рекомендации к выполнению практической части и

протокол выполненной работы. Тетрадь содержит обучающие схемы, заполнение которых способствует лучшему усвоению материала.

Согласно программе, первокурсники в течение пропедевтической практики выполняют два вида деятельности: изучают и осваивают порядок обеспечения санитарного режима в производственном отделе аптеки (на рабочем месте санитарки-мойщицы) и приобретают навыки дозирования, фасовки, упаковки и оформления препаратов к отпуску (на рабочем месте фасовщика).

Самостоятельная работа студентов заключается в ознакомлении с материалом, изложенным в рабочей тетради и в соответствующих приказах МОЗ Украины. Этот материал необходим для правильного выполнения практической части занятия.

Второй этап – приобретение практических навыков, касающихся обеспечения санитарного режима в аптеке или правильного проведения подготовительных операций перед приготовлением лекарств, а также дозирования, фасовки, упаковки и оформления к отпуску препаратов. В рамках каждой темы пропедевтической практики студенты должны полностью и качественно, как по времени, так и по объему, выполнить программу освоения практических умений.

Третий этап – заполнение рабочей тетради после завершения практической части. К каждой теме в тетради приведены шаблоны, заполнение которых требует от студентов вербальной формулировки для описания проведенных операций, что способствует закреплению практических навыков.

Так, для ознакомления с требованиями к санитарному режиму в производственном отделе аптеки студенты должны, в первую очередь, ознакомиться с «Инструкцией по санитарно-противоэпидемическому режиму аптек», утвержденной соответствующим приказом МЗ Украины. С помощью руководителя практики реализовать эти требования: участвовать в подготовке помещения к работе или в обработке, мытье и сушке посуды. Для закрепления полученных умений студенты должны описать проведенную работу. Пример шаблона для такого заполнения (из разработанной рабочей тетради) приведен на рис. 1.

Согласно требованиям «Инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму аптек» (приказ МЗ Украины № 275 от 15.05.06 г.):

Пол моют не реже 1 раза _____, а стены и двери - не реже 1 раза _____ с применением _____ средств. Потолок 1 раз в _____ очищают от пыли влажным способом.
... и т.д.

Обработка, мытьё и сушка аптечной посуды:

1. Посуду ополаскивают внутри и снаружи (чем)_____ _____ , замачивают (в чем) _____.
2. Какие моющие средства при ручном мытье посуды используют в аптеке: _____ _____.
3. Затем посуду моют в _____ _____.
4. Для полноты смывания моющих средств, содержащих ПАВ, посуду ополаскивают (чем и сколько раз)_____.
5. Если посуду мыли растворами горчицы или соды, то ополаскивают (чем и сколько раз)_____.

... и т.д.

Рис. 1. Схема заполнения рабочей тетради

При выполнении заданий практики на рабочем месте фасовщика студенты должны приобрести умения по дозированию, фасовке, упаковке и оформлению препаратов к отпуску.

В рабочей тетради каждому навыку посвящена отдельная тема, в которой подробно описаны действия специалиста при осуществлении тех или иных технологических операций, а также даны шаблоны выполнения практических заданий.

Ознакомившись дома с этим материалом, студенты имеют полное представление о цели и задачах работы, могут оценить объем практической работы. Во время занятия они под контролем руководителя практики выполняют практическую работу, а затем пошагово описывают её в рабочей тетради (рис. 2).

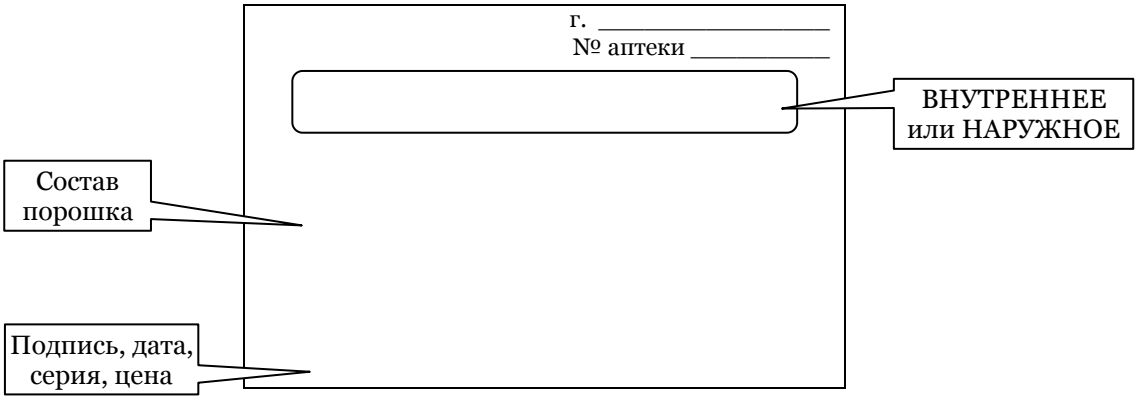
Задание 2. Фармацевт приготовил смесь из равных частей глюкозы и кислоты аскорбиновой. Расфасуйте смесь по 0,5 г на 10 доз с применением средств малой механизации (дозаторов). Упакуйте и оформите к отпуску (детский препарат для внутреннего применения).

Подготовительные работы _____
_____
_____
_____
_____.

Весо-измерительные приборы, упаковочные и вспомогательные материалы:_____
_____
_____
_____
_____

Раскладываю перед собой на столе (сколько и каких капсул)_____
_____.

После настройки дозатора на дозу _____г, фасую смесь порошков на _____ доз, заворачиваю капсулы, складываю их и помещаю в _____. Запаковываю и приклеиваю основную этикетку «_____». На этикетке указываю:



А также приклеиваю дополнительную этикетку «_____».

Рис. 2. Схема описания практической работы в рабочей тетради

Кроме того, начиная с первого курса, студенты приучаются к элементам надлежащей аптечной практики. Усваивают, что для обеспечения качества конечного продукта важным является соблюдение правил работы на каждом участке, начиная с санитарки и заканчивая аналитиком. Поэтому при освоении умений дозирования и фасовки на рабочем месте фасовщика студенты знакомятся также с внутриаптечной документацией, учатся фиксировать выполненную работу в «Журнале учета лабораторно-фасовочных работ», форма которого и образец заполнения также приведены в рабочей тетради.

Поскольку пропедевтическая практика предусматривает большой объем практической работы, опыт использования «Рабочей тетради» показал значительное

уменьшение времени, необходимого студентам для оформления протокола работы, и высвобождение времени для более полного и качественного освоения практических умений. Применение данной рабочей тетради внедрено в учебный процесс Национального фармацевтического университета (кафедра технологии лекарств) и Одесского национального медицинского университета (кафедра технологии лекарственных средств).

Литература

1. Вища освіта України у контексті інтеграції до європейського освітнього простору. Новітні засоби навчання: проблеми впровадження та стандартизації // Вища освіта України. – 2009. – Додаток 4, Т. VI (18). – 574 с.
2. Мілерян, В.Є. Методичні основи підготовки і проведення навчальних занять в медичних вуза : методичний посібник / В.Є. Мілерян. – К. : Хрещатик, 2004. – 80 с.
3. Преподавание технологии лекарств – опыт зарубежных стран // Т. Г. Ярных, А. И. Тихонов. – Провизор. – 2008. – № 12 – С. 20-23.
4. Пронина, Н.Б. Рабочая тетрадь по курсу «Биохимия растений с основами биотехнологии». – М. : МСХА, 2005. – 46 с.
5. Соболевский, В.И. Рабочая тетрадь для выполнения лабораторных работ по дисциплине «Физика и биофизика» студентами факультета заочного обучения : учеб.-метод. пособие / В.И. Соболевский, О.В. Пышненко; Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск : УО ВГАВМ, 2008. – 68 с.

WORKBOOK FOR PROPAEDEUTICAL PRACTICE IN CHEMIST'S TECHNOLOGY OF DRUGS

T.G. YARNYCH
O.S. DANKEVYCH

National University of pharmacy, Ukrane

e-mail: os-dan@mail.ru

The article describes characteristics of the workbook for propaedeutical practice in chemist's technology of drugs for the first year students, which was designed at the Department of Drug's Technology in National University of Pharmacy

Experience with the new workbook showed a significant decrease in time which students required for design the protocols work and release in time for practical work.

Key words: a workbook, propaedeutical practice.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616-092.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ БИОСПОРИНА, ИММОБИЛИЗОВАННОГО НА МИКРОКАПСУЛАХ

А.В. КОРОЧИНСКИЙ[1]
И.М. ПРИВАЛОВ[2], Э.Ф. СТЕПАНОВА[1]
А.В. СЕРГИЕНКО[1], И.А. САВЕНКО[1]
Ю.А. ОГУРЦОВ[1]

[1] Пятигорская государственная фармацевтическая академия

[2] Пятигорский государственный гуманитарно-технологический университет

e-mail: a.v.korochinskii@mail.ru

Рассматриваются фармакологические исследования разработанного препарата: микрокапсул биоспорина с альгинатом натрия и активированным углем, модифицированных хитозаном. Исследуется раздражающая активность, острая токсичность и специфическая активность препарата.

Ключевые слова: микрокапсулы, пробиотики, биоспорин, фармакологические исследования.

Введение.

Вопросам микроэкологии кишечника в последние годы уделяется большое внимание врачей всех специальностей, так как 90% россиян страдают заболеваниями органов системы пищеварения, которые характеризуются хронизацией и рецидивирующим течением. Природные, техногенные, экстремальные факторы негативно воздействуют на организм, его микрофлору и приводят к синдрому нарушений микроэкологии пищеварительного тракта – дисбактериозам.

Одним из наиболее перспективных средств дня лечения и профилактики дисбиотических состояний являются пробиотики [2, 3]. Они ингибируют рост патогенных микроорганизмов, обладают лакто- и бифидогенными свойствами, иммуномодулирующей активностью, стимулируют ангиогенез, увеличивают регенераторную способность тканей, нормализуют липидный и углеводный обмены в организме человека.

Широкий спектр препаратов-пробиотиков, охватывающий основные формы микроэкологических нарушений, не позволяет решить проблему массовой коррекции дисбактериозов. Основными причинами этого являются: ограниченная антагонистическая активность используемых в производстве пробиотиков штаммов, узкий спектр дисбиотической коррекции препаратов, низкая приживляемость в кишечнике и т. д. [3].

В этой связи перспективными представляются исследования по подбору оптимальных форм выпуска пробиотиков и поиску соответствующих технологий. Все больший интерес проявляется к получению инкапсулированных форм микроорганизмов, что способствует повышению стрессоустойчивости клеток в неблагоприятных условиях.

Целью работы явились фармакологические исследования разработанной лекарственной формы биоспорина, основанной на принципах иммобилизации микро-

капсулы биоспорина с альгинатом натрия и активированным углем, модифицированной хитозаном.

Материалы и методы.

Фармакологические исследования микрокапсул биоспорина с альгинатом натрия и активированным углем, модифицированных хитозаном, включали изучение раздражающей активности, острой токсичности и специфической активности препарата.

Оценку раздражающего действия препарата in situ проводили тестом на хорион-аллантоисной оболочке куриного эмбриона, HET – CAM test [1, 4]. Вещество тестировали в 48 повторностях.

Раздражающая активность in vivo исследовалась на переднем сегменте глаза 15 морских свинок.

Острую токсичность рассматривали в экспериментах на мышах по методу Кербера [1, 4].

Специфическая активность препарата изучалась на экспериментальной модели дисбиоза кишечника у крыс, индуцированного комбинацией антимикробных препаратов: ампициллин и метронидазол. Эксперименты проводили на 48 половозрелых белых лабораторных крысах самцах линии Вистар (масса тела 200-250 г). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу М3 СССР от 12.08.1977 № 755). Все животные содержались в одинаковых условиях в отношении температуры, влажности и освещения, а также рациона питания (комбикорм ПК-120-1. Россия).

Результаты и обсуждение.

При нанесении на хорион-аллантоисную оболочку куриного эмбриона исследуемого препарата в чистом виде не отмечалось какого либо воздействия. Наблюдалась ненарушенная прозрачная тонкая оболочка с нормально функционирующей сетью кровеносных сосудов и капилляров. Результаты, полученные в ходе эксперимента, позволяют отнести препарат к 1 классу веществ по степени раздражения in situ.

Раздражающая активность in vivo оценивалась по степени отека и гиперемии переднего сегмента глаза морских свинок. Время оценки составляло: 30 секунд, 2 минуты, 6 часов, 24 часа. Контролем служил второй глаз животного. Результаты раздражения конъюнктивы морских свинок регистрировали в баллах по 5-балльной шкале [1].

Отек на 30-й секунде составил 0,33±0,471 балла, гиперемия также 0,33±0,471 балла, итого в сумме 0,66±0,471 балла, что свидетельствует о слабом раздражающем действии. Через 2 минуты раздражающее действие составило: отек 1,0±0,0 балла и гиперемия 1,0±0,0 балла, суммарный показатель равен 2±0,0 баллам, что также соответствует слабому раздражающему действию. Через 6 часов и 24 часа у всех наблюдаемых животных отек и эритема отсутствовали.

Это позволяет согласно классификации веществ по степени раздражения отнести исследуемый препарат к 1-му классу соединений, коэффициент раздражающего воздействия – 1,0±0,0.

Острую токсичность определяли по оценке выживаемости мышей и по рассчитанной среднесмертельной дозе. В течение первых 2 часов введения препаратов в дозировке 5000 мг/кг ($8x10^{10}$ КОЕ) не наблюдалось изменений со стороны психической деятельности животных. Снижения двигательной активности и потребления воды и пищи не происходило. Тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была такая же, как и у интактной группы.

К окончанию первых суток животные не отличались по внешнему виду, количеству и консистенции фекальных масс, частоте мочеиспускания и характеру поведения от животных интактной группы.

При пероральном применении препарата в объемных дозах: 0,014 мл, 0,028 мл, 0,056 мл, 0,12 мл. гибели животных во всех группах не отмечалось.

Результаты, полученные в ходе эксперимента по определению острой токсичности, позволяют отнести исследуемый препарат к малоопасным веществам (4 класс опасности) [1, 4].

При проведении фармакодинамического исследования определяли специфическую активность препарата и побочные действия.

Перед проведением экспериментов животные были разделены на 4 группы: (по 12 крыс в группе): интактная, группа негативного контроля, группа сравнения, группа, получавшая микрокапсулы биоспорина. Животным опытных групп ежедневно в одно и то же время per os в течение 3 дней вводили в количестве 15 мг ампициллин (ОАО «Органика», Россия) и 10 мг метронидазол (ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Россия), растворенного в дистиллированной воде, соответственно. Затем крысам группы сравнения с 3-го дня в течение 6 дней вводили пробиотик – бактисубтил (Сотекс, Россия).

Оценка результатов проводится на основании следующих показателей:

- характер стула;
- аппетит (количество съеденной еды);
- масса тела животных;
- гистологическая картина срезов органов животных.

Под воздействием введенных антибиотиков у опытных животных отмечались следующие симптомы: полифекалия, понос, запор или их чередование, изменение консистенции стула, ухудшение аппетита, снижение веса.

В табл. 1 представлены данные наблюдений за стулом животных каждой экспериментальной группы.

Таблица 1

Влияние препаратов на дисбиоз крыс, индуцированный антибиотиками (характер стула), болюсы (на 1 животное)

	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день
Интактная группа	27,5	25	28	28,75	27,75	25	27,5	25
Группа негативного контроля	25	33,75	жидк.	жидк.	жидк.	жидк.	жидк.	жидк.
Бактисубтил	30	32,5	жидк.	жидк.	жидк.	25	28	26,72
Микрокапсулы биоспорина с альгинатом натрия и активированным углем	26,5	25	12	18,75	27,75	25	27,5	25

Как следует из представленных данных, лечение разработанным препаратом позволило устранить диспепсические явления уже через 45-50 часов.

Под воздействием антибиотиков у всех групп животных наблюдалось резкое снижение аппетита (рис. 1).

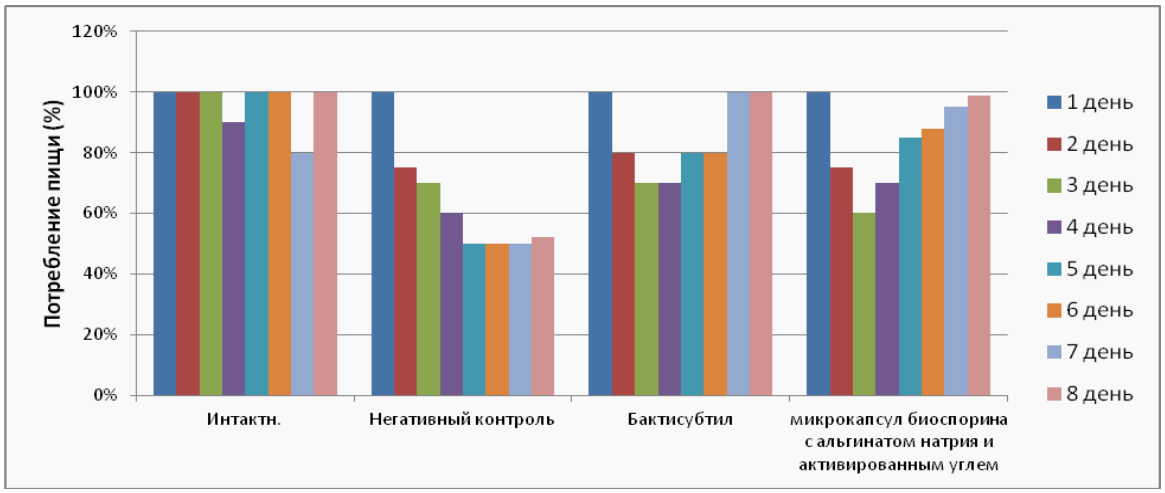


Рис. 1. Динамика потребления пищи

В дальнейшем аппетит у животных, получавших пробиотики, восстанавливался полностью. Восстановление аппетита в группе животных, получавших исследуемый препарат, происходило интенсивнее.

После введения антибактериальных препаратов на 2-3-й день исследования животные опытных групп теряли в весе до 25 г (рис. 2), в то же время животные интактной группы продолжали набирать массу тела.

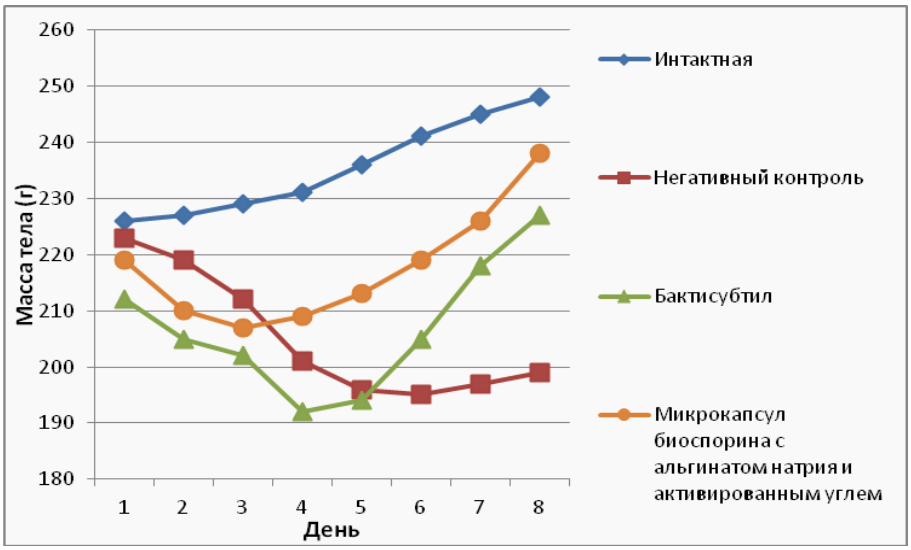


Рис. 2. Динамика изменения массы тела животных

После введения пробиотических бактерий животные стали набирать вес. В группе, получавшей иммобилизированный биоспорин, снижение массы наблюдалось на 5,5±0,12%, затем масса монотонно возросла на 8,7±0,31% (p=0,05).

После эвтаназии у экспериментальных животных оценивалось состояние желудка и кишечника.

У животных группы негативного контроля желудок и кишечник вздуты, в кишечнике обнаружены вспененные желчные кислоты (пропотевшие через стенку кишечника). Внутренняя сторона плевры окрашена в желтый цвет. Выражены эритема слизистой толстой кишки, зернистость, отечность, появление геморрагий.

В группе животных, получавших микрокапсулы биоспорина с альгинатом натрия и активированным углем, модифицированные хитозаном, наблюдалась более благоприятная картина: в желудке обнаружена пища, небольшое вздутие, в кишечнике желчь, кишечник пуст. Слизистая толстой кишки не измена.

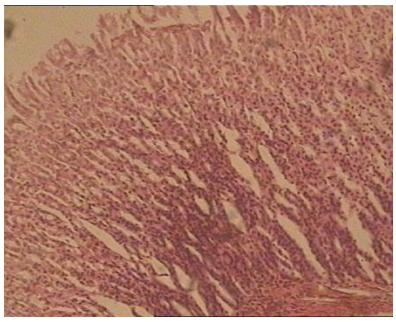
Более быстрое восстановление веса и аппетита животных группы, получавшей исследуемый препарат, можно связать с нормализацией пищеварительных функций желудочно-кишечного тракта, более интенсивными процессами разрушения и выведения антибактериальных препаратов в результате использования пробиотиков.

От каждой группы животных забирали желудок, тонкий и толстый кишечник , изучали их гистологические срезы.

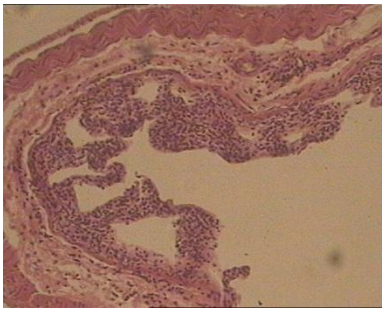
На рис. 3 представлены гистологические срезы желудка.

На гистологических срезах желудка группы негативного контроля (рис. 3б) наблюдаются значительные резкие изменения структурных и вазоцитарных взаимоотношений во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Поверхностный однослойный эпителий полностью отсутствует. Дифференцировать отдельные железы не представляется возможным. Из секреторных клеток, выполняющих просветы желудочных желез, определяются лишь единичные с размытыми контурами и мутной цитоплазмой.

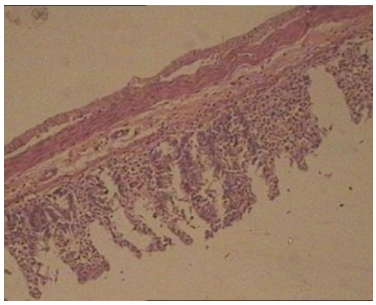
В группе животных, получавших бактисубтил, слизистая оболочка желудка заметно повреждена, однако относительно группы негативного контроля повреждения менее выражены (рис. 3в) Просматриваются расширенные просветы желудочных желез. Участков полной десквамации слизистой (что наблюдается на рис. 3б) нет. Клетки, выполняющие железы, дифференцируются, хотя часть клеток содержит признаки дистрофических и некротических изменений.



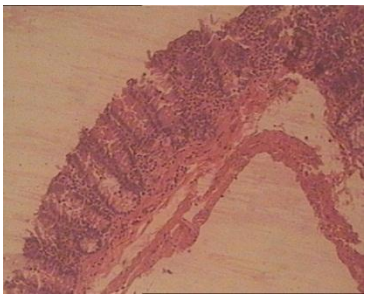
а) интактная группа



б) группа негативного контроля



в) группа, получавшая бактисубтил

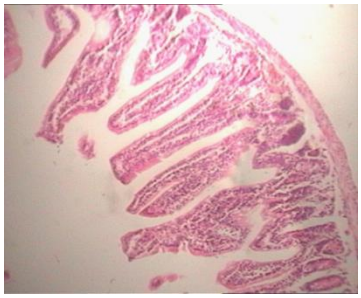


г) группа, получавшая исследуемый препарат

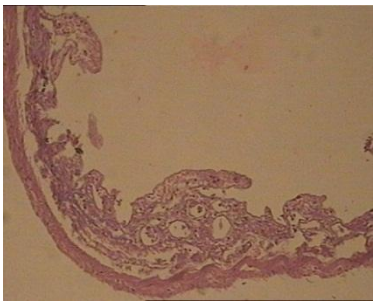
Рис.3. Гистологические срезы желудка

Структура желез слизистой оболочки желудка животных, леченных исследуемым препаратом, относительно сохранена (рис. 3г). Дифференцируются все виды железистых секреторных клеток. Отдельные желудочные железы плотно прилегают друг к другу. Различимы желудочные ямки. Однако часть железистых клеток имеет признаки мутного набухания цитоплазмы, кариорексиса и кариолизиса. При большом увеличении обнаруживаются многочисленные митозы в эпителиоцитах шеек желез, что может говорить об активных регенераторных процессах, протекающих в среде секреторных клеток

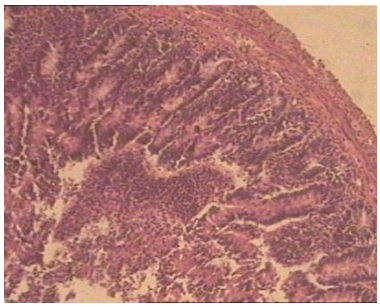
Затем был выполнен сравнительный анализ гистологических картин тонкого кишечника (рис. 4).



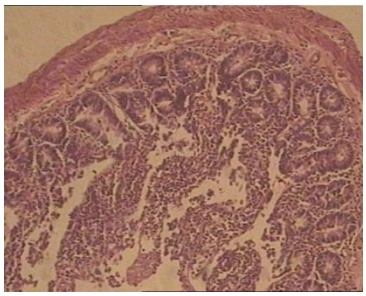
а) интактная группа



б) группа негативного контроля



в) группа, получавшая бактисубтил



г) группа, получавшая исследуемый препарат

Рис. 4. Гистологические срезы тонкого кишечника

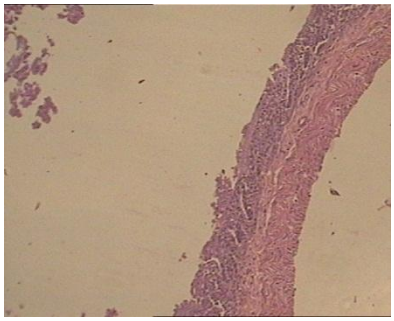
На срезах тонкого кишечника (рис. 4б) видны специфические гистологические изменения, характерные для дисбиоза. Архитектоника слизистой оболочки тонкого кишечника резко нарушена. Ворсинки слизистой полностью отсутствуют. Остатки крипт представляют бесструктурную некротизированную массу причудливых форм, которая отслаивается от мышечной пластинки по всему периметру. Клетки, выполнявшие крипты, не дифференцируются

На гистологических срезах тонкой кишки животных группы, получавшей бактисубтил (рис. 4в), наблюдается умеренная степень повреждения собственной пластинки слизистой оболочки. Ворсинки укорочены и разделены искривленными дугами, придавая слизистой оболочке вид извилистой поверхности клеток. Строма инфильтрирована плазматическими клетками, эозинофилами и лимфоцитами. увеличено и число тучных клеток, часть из них разрушена до уровня крипт.

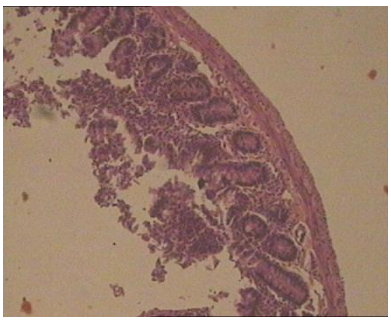
В группе животных, леченных исследуемыми микрокапсулами, отмечены незначительные изменения (рис. 4г). Ворсинки слизистой оболочки расширены или разветвлены, но не укорочены; наблюдается некоторое увеличение плотности клеток стромы.

На заключительном этапе гистологических исследований рассматривались срезы толстого кишечника (рис. 5).

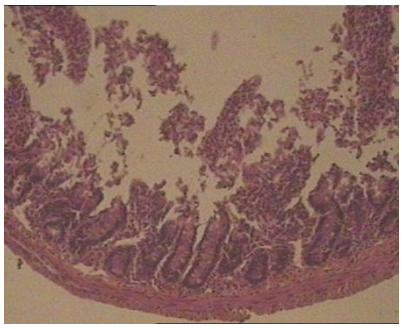
а) интактная группа



б) группа негативного контроля



в) группа, получавшая бактисубтил



г) группа, получавшая исследуемый препарат

Рис. 5. Гистологические срезы толстого кишечника

Под действием вводимых антибиотиков в слизистой оболочке толстого кишечника развился некроз по всему периметру среза толстой кишки, доходящий до мышечной пластинки. Часть некротизированных масс секвестрирована в просвет кишечника . Клетки, выполнявшие выстилку крипт, не дифференцируются (рис. 5б).

При применении бактисубтила поражение толстого кишечника значительно менее выражено, хотя признаки поверхностного некроза и истончение слизистой толстого кишечника еще заметны. Трубчатое строение желез сохранено. Здесь клетки дифференцируются по своей функции: кишечные, эпителиальные и бокаловидные (рис. 5в).

Наименьшее поражение слизистой толстого кишечника наблюдается в группе животных, получавших микрокапсулы биоспорина с альгинатом натрия и активиро-

ванным углем. Трубчатое строение желез толстого кишечника сохранено на протяжении всей толщи слизистой оболочки за исключением поверхностных зон, где наблюдаются неглубокие слои некротизированных бесструктурных масс, слущивающихся в просвет кишечника. На срезе хорошо различимы клетки желез – бокаловидные и кишечные эпителиальные. При большом увеличении в данной группе наблюдается повышенное количество митозов, что может свидетельствовать в пользу активности регенераторных процессов (рис. 5г).

Выводы.

На экспериментальных моделях в доклинических исследованиях изучены токсичность, раздражающая активность и протективные характеристики разработанного пробиотического препарата, установлена его эффективность. Микрокапсулы биоспорина с альгинатом натрия и активированным углем, модифицированные хитозаном, отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к пробиотикам: выполняют деконтаминацию и заселение биотопа нормальными симбионтами, безопасны и имеют экспериментально подтвержденный эффект.

Литература

1. Арзамасцев, Е.В. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Е.В.Арзамасцев, Т.А. Гуськова, И.В. Березовская [и др.]. – М., 2005. – С. 41-54

2. Костюкевич, О. II. Современные представления о микробиоценозе кишечника: дисбактериоз и его коррекция / О.П. Костюкевич // РМЖ. – 2007. 2176.www.mij.ni

3. Молохова, Е.И. Лекарственные препараты – пробиотики на российском фармацевтическом рынке / Е.И. Молохова, В.Н. Тарасевич // Фармация. – 2004. – № 3. – С. 55-58.

4. Сидоров, К.К. Методы определения острой токсичности и опасности химических веществ (Токсикология)/ К.К. Сидоров. – М. : Медицина, 1990. – 171 с.

PHARMACOLOGICAL STUDIES OF THE DOSAGE FORM OF BIOSPORINA IMMOBILIZED ON MICROCAPSULES

A.V. KOROCHINSKIY[1]
E.F. STEPANOVA[1], I.M. PRIVALOV[2]
A.V. SERGIENKO[1], I.A. SAVENKO[1]
U.A. OGURTSOV[1]

[1] Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

[2] Pyatigorsk State Humanities and Technology University

e-mail: a.v.korochinskii@mail.ru

We consider the pharmacological studies of the microcapsules of biosporin with sodium alginate and activated carbon modified with chitosan. We investigate the irritating activity, acute toxicity and specific activity of the drug.

Key words: microcapsules, probiotics, biosporin, pharmacological studies.

УДК 661.123:615.451.012:582.933.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФЕРМЕНТИРОВАННОГО СОКА ПОДОРОЖНИКА

З.В. БАДАЛЬЯН[2], Л.М. МАКАРОВА[1]
В.Е. ПОГОРЕЛЫЙ[1],
А.М. ТЕМИРБУЛАТОВА[1]
Э.Ф. СТЕПАНОВА[1]

[1] ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»
[2] Северо-Осетинский государственный университет им. К. Хетагурова

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Проведено экспериментальное изучение противовоспалительной и ранозаживляющей активности ферментированного сока подорожника. Установлено, что ферментированный сок подорожника при местном применении более эффективно, чем официнальный сок подорожника, способствует заживлению кожной раны и ограничивает экссудативный и пролиферативный процесс воспаления.

Ключевые слова: ферментированный сок, противовоспалительная, ранозаживляющая активность.

Введение.

Хроническое воспаление обусловливает необходимость длительного применения лекарственных средств. Поэтому остается актуальной разработка противовоспалительных препаратов растительного происхождения, которые обладают менее выраженными побочными эффектами и большей широтой терапевтического действия, чем синтетические противовоспалительные средства. Учитывая, что подорожник находит достаточно широкое применение в качестве средства лечения ран и воспаления, представляется целесообразным провести экспериментальное изучение ферментированного сока данного растения.

Цель работы: изучение сока подорожника ферментированного в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства в сравнении с официнальным препаратом.

Материалы и методы исследования.

Для исследования использовали здоровых половозрелых животных, прошедших карантин 14 дней. Содержание экспериментальных животных соответствовало действующим Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Противовоспалительную и ранозаживляющую активность изучали на крысах-самцах линии «Вистар» массой 200,0±10,0 г. В эксперименте использовали животных одной возрастной группы (6 месяцев). В каждой группе находилось по 8 животных. Методом случайной выборки формировали группы лабораторных животных.

Для оценки противовоспалительной активности мази у крыс под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) тщательно выстригали шерсть в области спины, а затем через разрез кожи в подкожной клетчатке формировали полость. В эту полость помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 15 мг, после чего на рану накладывали 2 шва. На 8-е сутки опыта имплантированный шарик с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью извлекали, высушивали до постоянного веса при 55-60° С. Вес образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между весом высушенной гранулемы и имплантированного ватного шарика [2].

Изучение антиэкссудативных свойств проведено по описанной выше методике. О процессах экссудации судили по разнице в весе свежеотпрепарированной и высушенной гранулемы [2].

Для изучения ранозаживляющего действия экстракта у животных под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) в области спины тщательно выстригали шерсть и в асептических условиях ножницами делали продольный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 25 мм. После этого на рану накладывали 3 шва. Через неделю визуально определяли состояние животных и раны, а также проводили тензометрию ран для определения прочности образования рубца [3].

Исследование проведено на трех группах животных:

1 группа – животные контрольной группы (контроль), у которых моделировали патологию, но лекарственное воздействие не осуществлялось (наносили физиологический раствор);

2 группа – животные контрольной группы, у которых моделировали патологию, использовали сок подорожника ферментированный.

3 группа – животные, у которых моделировали патологию, использовали сок подорожника (стандартный).

Ферментированный сок подорожника и препарат сравнения – официнальный сок подорожника – наносили местно два раза в день на поврежденную поверхность кожи из расчета 0,5 г на 1 см². В контрольной группе животных раны обрабатывались изотоническим раствором натрий хлорида (процедура аналогична процедуре при изучении противовоспалительной активности).

Результаты. Экспериментально установлено, что курсовое применение ферментированного сока подорожника эффективно ограничивает (относительно контрольной группы животных) экссудативную (на 50,4%) и пролиферативную фазу (на 44,8%) асептического воспаления (табл. 1). Важно отметить, что разработанный сок подорожника по своим противовоспалительным свойствам превосходит препарат сравнения – сок подорожника (официнальный), который ограничивал экссудативную фазу воспаления на 39,6%, а пролиферативную фазу – лишь на 37,6% относительно животных без лечения (контроль).

Таблица 1

Противовоспалительная и ранозаживляющая активность мази

Условие эксперимента	Экссудация, мг	Грануляционная ткань, мг	Прочность рубца, у.е.
Контрольные животные, группа	411,1±8,9	134,8±3,0	277,5±9,5
Сок подорожника ферментированный	203,9±9,1*x (-50,4%)	74,4±2,6*x (-44,8%)	418,1±10,0*x (+50,7%)
Сок подорожника стандартный	248,1±8,3* (-39,6%)	84,1±3,3 (-37,6%)	375,0±8,0* (+35,10 %)

Примечание: в скобках указаны изменения в % относительно животных контрольной группы № 1; обозначены статистически значимые сдвиги (P < 0,05) по сравнению: * – с контрольной группой животных № 1; x– с животными, получавшими препарат сравнения.

Влияние на процессы экссудации и пролиферации объекта исследования в сравнении с контролем и препаратом сравнения при моделировании «ватной гранулемы» представлены на рис. 1 и 2 соответственно (за 100% представлены данные контрольных опытов).

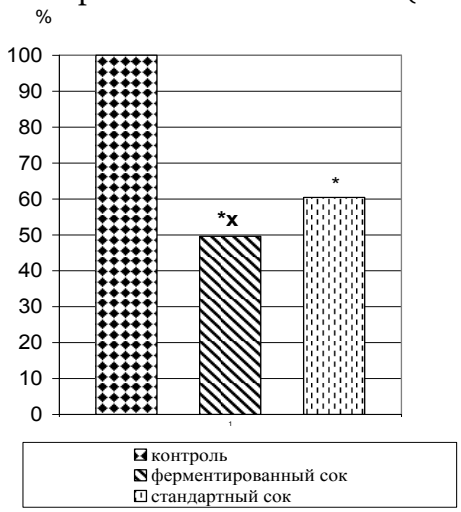


Рис. 1. Влияния ферментированного сока подорожника на экссудативную фазу воспаления (на 8 день после моделирования воспаления)

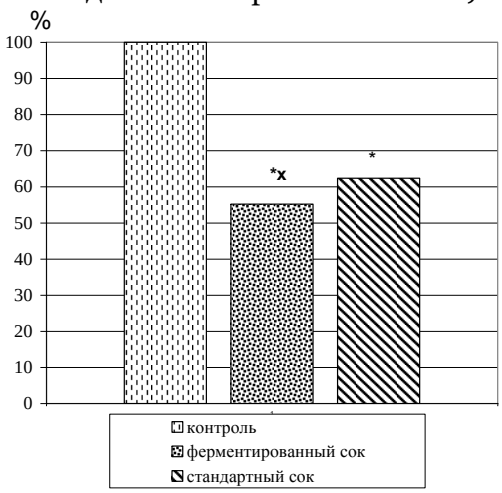


Рис. 2. Влияния ферментированного сока подорожника на полиферативную фазу воспаления (на 8 день после модели рования воспаления)

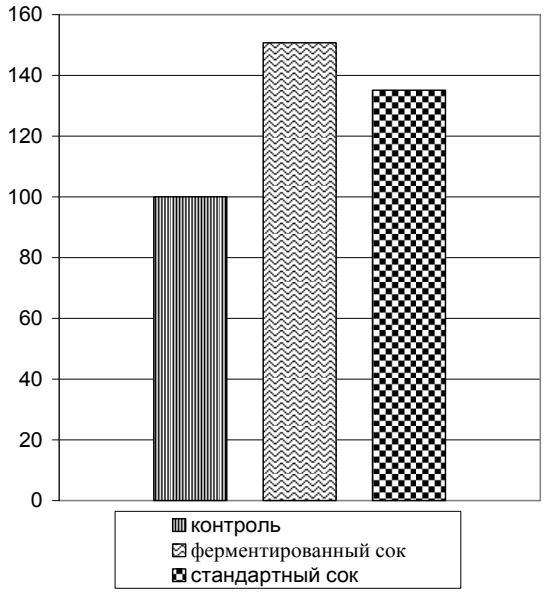


Рис. 3. Влияния ферментированного сока подорожника на на прочность рубца (на 8 день после моделирования воспаления)

Примечание к рис. 1-3:
* – P<0,05 относительно контрольных опытов; x – P<0,05 относительно опытов с официальным соком подорожника.

Таким образом, сопоставляя полученные результаты экспериментального исследования у животных опытных групп, следует отметить, что при применении в качестве противовоспалительного средства разработанного сока наблюдается более выраженное влияние как на экссудативный так и пролиферативный аспект воспаления, чем стандартного сока подорожника.

Кроме того, ферментированный сок подорожника существенным образом активировал процесс регенерации кожной линейной раны (табл. 1, рис. 3), а его эффективность также превосходит стандартный сок подорожника.

Вывод.

Экспериментально показано, что местное применение ферментированного сока подорожника более эффективно, чем применение официнального сока подорожника, способствует заживлению кожной раны и ограничивает экссудативный и пролиферативный процесс воспаления.

Литература

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М., 1998 – 432 с.
2. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 398 с.
3. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 351 с.

COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE FERMENTED JUICE OF PLANTAIN

Z. B. BADALIAN[2]
L.M. MAKAROVA
V.E. POGORELY[1]
A.M. TEMIRBULATOVA[1]
E.F. STEPANOVA[1]

[1] **Pyatigorsk State Pharmaceutical *Academy***
[2] ***North Ossetian State University K. Khetagurova***

e-mail: e.f.stepanova @ mail.ru.

Experimental study of anti-inflammatory and vulnerary activity of the fermented plantain's sup was carried out. It was ascertained that the use of fermented plantain's sup is more effective in dermal wound healing than use of the officinal plantain's sup, and it also limits exudative and proliferative inflammation process.

Key words: fermented juice, anti-inflammatory and wound healing activity

УДК 615.466

ОЦЕНКА БИОАКТИВНОСТИ И БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА В ОПЫТАХ IN VITRO И IN VIVO

М.З. ФЕДОРОВА[1]
С.В. НАДЕЖДИН[1]
В.Ф. ПОСОХОВА[2]
В.В. ЧУЕВ[1]
В.А. ШАТЕРНИКОВА[1]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа»

e-mail: : nadezhdin@bsu.edu.ru

Проведена оценка цитотоксичности и способности поддерживать гистотипическую дифференцировку клеток при имплантации нового остеопластического материала для восстановления дефектов костных тканей. Работа выполнена в двух сериях с использованием лабораторных белых крыс линии Вистар. В качестве материала исследования использовалась резорбируемая биомембрана на основе ксеноколлагена, изготовленная на предприятии ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», г. Белгород. Исследование образцов проводилось при помощи микроскопии проходящего света, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии и растровой электронной микроскопии. В ходе исследования было установлено, что материал в виде резорбируемой мембраны на основе коллагена не является цитотоксичным, инкубированные на нем клетки сохраняют жизнеспособность и свои морфологические особенности. Инокулированный под кожу остеопластический материал является биоактивным и биосовместимым, в зоне дефекта отмечается его резорбция и активное протекание регенераторного процесса соединительных тканей

Ключевые слова: остеопластический материал, резорбируемая биомембрана, биоактивность, биосовместимость, биорезистентность.

В настоящее время наиболее перспективную и стремительно развивающуюся группу материалов, используемых в современной хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и травматологии, представляют материалы на основе металла, керамики, полимеров и композитов [3, 5, 6]. Любой материал, применяемый для профилактики или устранения дефектов соединительных тканей, следует оценивать с учетом основных характеристик, к которым относятся биоактивность, биосовместимость, биорезистентность. Степень выраженности биоактивности имплантированного образца, в зависимости от его физико-химических характеристик, лежит в диапазоне от биорезистентности до цитотоксичности. При этом биоактивность и биосовместимость находятся в прямой зависимости от биорезистентности материала, что оказывает существенное влияние на сроки применения лечебных препаратов и остеопластических материалов. На сегодняшний день для оценки биоактивности создаваемых прототипов остеопластических стоматологических материалов широко используют различные клеточные культуры и нативные клетки красного костного мозга [4]. Биосовместимость медицинских изделий принято оценивать методом прямой имплантации материала под кожу, в мышечную ткань или непосредственно в кость [2].

Целью исследования явилась оценка цитотоксичности и способности поддерживать гистотипическую дифференцировку клеток при имплантации нового остеопластического материала для восстановления дефектов костных тканей.

Материалы и методы.

В качестве материала исследования использовалась резорбируемая биомембрана на основе ксеноколлагена, изготовленная на предприятии ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», г. Белгород. Натуральная белковая структура мембраны имеет морфологию плотно ориентированных волокон, легко моделируется, обладает оптимальной жесткостью и пластичностью. Плотный внешний слой мембраны, обращенный к мягким тканям, предотвращает пролиферацию эпителиоцитов и инокуляцию рыхлой и плотной соединительной ткани. Пористый внутренний слой, обращенный к кости, способствует созданию оптимальных условий для связывания факторов роста и дифференциации

остеоцитов из предшественников (рис. 1). Благодаря пористой структуре, непосредственно перед применением, в материал можно дополнительно вводить лекарственные средства (антисептики, антибиотики, гемостатики) и факторы роста, что позволяет предотвратить воспалительные процессы и ускорить процесс регенерации костной ткани.

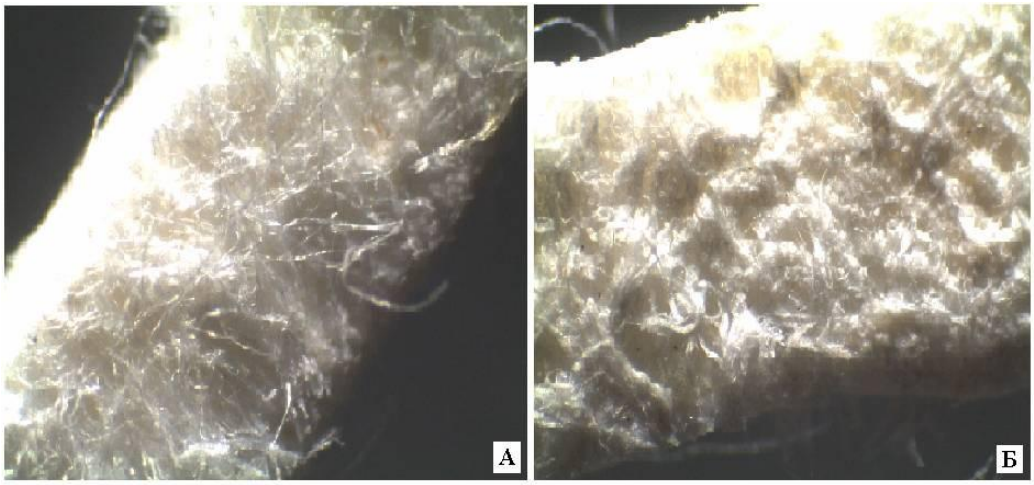


Рис. 1. Резорбируемая мембрана с различной топографией поверхности сторон (А – внутренняя сторона, Б – внешняя сторона)

Работа выполнена в двух сериях с использованием лабораторных белых крыс самцов линии Вистар (Питомник лабораторных животных «Столбовая» РАМН).

В первой серии – опыты in vitro для оценки биоактивности образцов – использовали клетки красного костного мозга, которые выделяли непосредственно перед проведением теста на цитотоксичность. На данном этапе работы исследования проводили согласно ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro, методом прямого контакта. Использовали флуоресцентный метод анализа жизнеспособности клеток с двойным окрашиванием – этидиум бромидом (Helicon) и ацетооксиметиловым эфиром кальцеина (Fluka) [10]. В этой серии использовано три крысы, которых умерщвляли передозировкой парами эфира с последующим удалением большеберцовых костей. Выделенные кости очищали от мягких тканей, отсекали эпифизы и вымывали красный костный мозг физиологическим раствором с помощью шприца в чашку Петри с питательной средой 199 [7, 8]. Полученную суспензию клеток делили на две части: первая использовалась для контроля – инкубации клеток в чашке Петри на стекле (три повтора), вторая – опытная для инкубации клеток на поверхности мембраны (три повтора). Образцы мембраны в виде тонкого лоскута помещали в стерильные чашки Петри и наносили на их поверхность 30 мкл суспензии клеток красного костного мозга, столько же суспензии наносили на поверхность покровного стекла (контроль). По истечении 2 минут в чашки Петри доливали 3 мл питательной среды 199 (ПанЭко, Москва). Все пробы инкубировали в термостате при +37°С в присутствии 5% двуокиси углерода в течение 3 часов. Затем во всех чашках Петри сливали несвежую питательную среду и приливали 300 мкл свежей с добавлением 150 мкл флуоресцентного красителя. Пробы с флуоресцентным красителем инкубировали 5 мин в термостате при +37 °С в присутствии двуокиси углерода. После истечения времени образцы в виде мембраны вынимали из чашек Петри и помещали на покровные стекла (опытная проба). На покровные стекла опытной (с мембраной) и контрольной проб (только клетки) добавляли 150 мкл питательной среды 199.

Сканирование проб и последующий анализ проводили на конфокальном лазерном санирующем микроскопе Nikon DIGITAL ECLIPSE C1 plus с использованием лазера 488 нм и режима Z-Stack (сканирование образца по осям X, Y, Z). В пробах на каждые 100

клеток подсчитывали количество живых (зеленая флуоресценция в цитоплазме) и мертвых клеток (красная флуоресценция в ядре), рассчитав их жизнеспособность (%) [9].

Изучение морфологии клеток костного мозга опытных и контрольных проб проводили на растровом электронном микроскопе (РЭМ) «Quanta 200 3D» (FEI Company, США) в режиме низкого вакуума (оборудование Центра коллективного пользования научным оборудованием НИУ «БелГУ» «Диагностика структуры и свойств наноматериалов»).

Во второй серии в опытах in vivo для оценки биосовместимости материала был применен метод «Подкожной инокуляции» согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации». Использовано 12 животных по 6 штук в опытной и контрольной (ложно оперированные) группах. Все экспериментальные исследования с использованием животных проводили в соответствии с международными требованиями [11] и согласно ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными».

Опытной группе инокулировали мембрану в прослойку соединительной ткани под кожу, расположенную на спине подопытного животного. После проведения анестезии и обработки участка кожи антисептическим раствором разрезали кожу животного, тупым рассечением делали один карман шириной 2 мм и глубиной 4 мм. В карман помещали один образец исследуемого материала, рану обрабатывали спиртовым раствором специальной синтетической фенолформальдегидной смолы, поливинилбутирола и канифоли с добавлением пластификатора. В группе контроля (ложно оперированные животные) все манипуляции осуществляли по схеме, примененной на крысах опытной группы. Оценку биологического действия материалов проводили через 7 дней после операции, макро- и микроскопически исследовали реакцию соединительных тканей в зоне дефекта. Степень реакции определяли измерением расстояния от поверхности соприкосновения имплантата с тканью до участков, имеющих характеристики интактной ткани с нормальным кровообращением. После макроскопического исследования проводили резекцию соединительной ткани.

Гистологические препараты из тканей зоны дефекта готовили общепринятыми методами. Оценивали следующие параметры: степень фиброза и воспаления; дегенерацию окружающих тканей; наличие некроза; степень интеграции материала имплантата с соединительной тканью инокуляционной зоны. Объем регенераторного процесса (в %) определяли при помощи сетки со 100 точками (81 квадрат = 100%), вставленной в окуляр стереомикроскопа *Leica EZ4D [1]*. Гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, изучали при помощи аппаратно-программного комплекса Видео-Тест-Размер (микроскоп Axioplan plus фирмы Zeiss).

Результаты исследования и их обсуждение.

В эксперименте in vitro при помощи конфокальной лазерной сканирующей микроскопии была зарегистрирована флуоресценция живых и мертвых клеток, инкубированных на стекле (контрольная проба) и на резорбируемой мембране (опытная проба). При сканировании каждой мембраны послойно (по оси Z) выявлены клетки красного костного мозга, располагающиеся во всей толще материала (рис. 2).

Анализ флуоресцентных изображений слоев мембраны (опыт) и поверхности покровного стекла (контроль) показал, что жизнеспособность клеток красного костного мозга, взаимодействующих с волокнами мембраны, составляет 80% и не отличается от клеток, контактирующих со стеклом. В ходе изучения электронограмм было установлено, что на резорбируемых мембранах клетки красного костного мозга сохраняют свои морфологические особенности. Поверхность клеток имеет развитую складчатость с выростами в виде коротких микроворсинок и ламеллоподий. Часть клеток, прикрепившись к субстрату, сохраняет сферическую форму, другие клетки распластаны по субстрату и имеют вид полусферы (рис. 3).

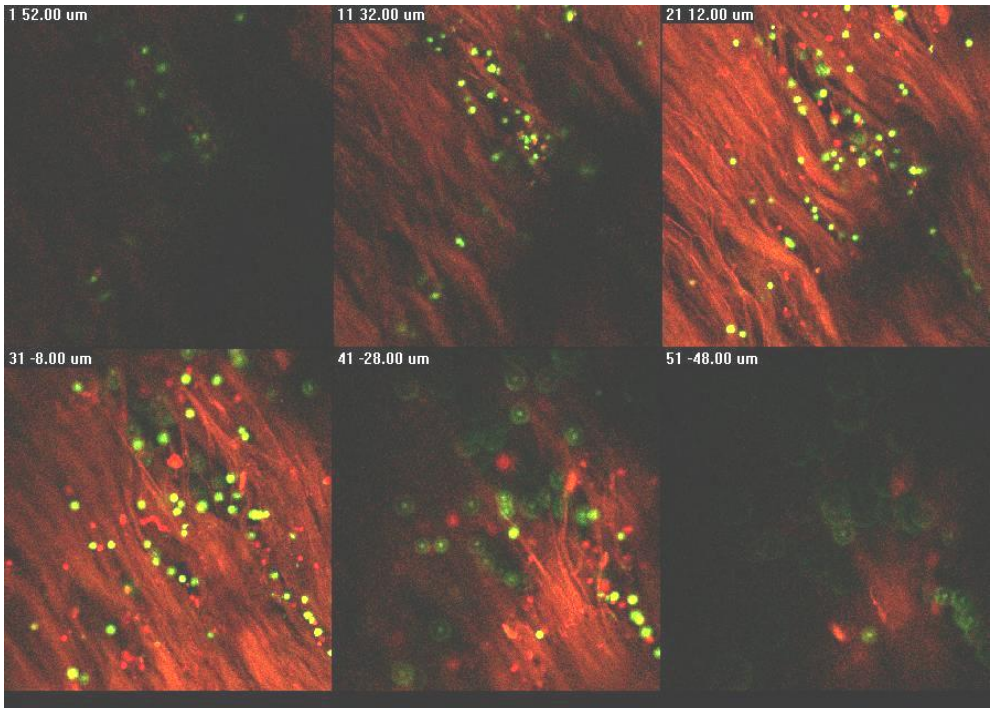


Рис. 2. Серии оптических срезов: №1, 11, 21, 31, 41, 51 (слева направо) с флуоресценцией волокон резорбируемой мембраны (красный цвет) и живых (зеленая флуоресценция) и мертвых (красная флуоресценция) клеток красного костного мозга. Увел. Х 40

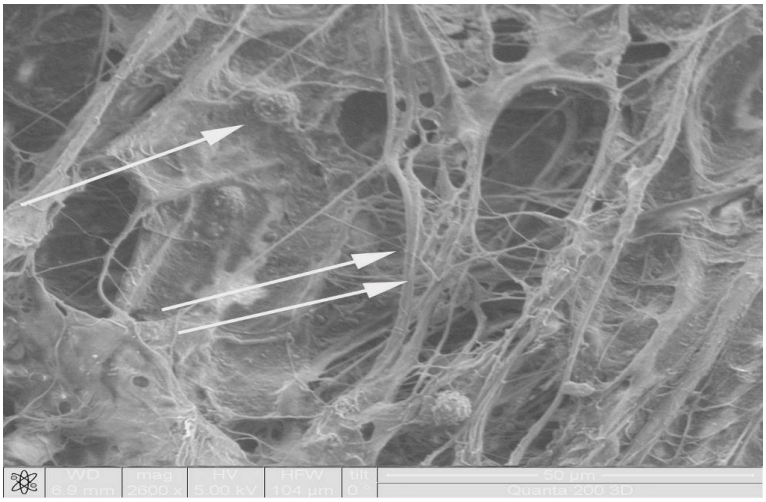


Рис. 3. Электронограмма. Клетки костного мозга (одинарная стрелка) на поверхности резорбируемой мембраны (волокна ксеноколлагена – двойная стрелка)

Таким образом, компоненты резорбируемой мембраны не обладают цитоцидным и цитостатическим эффектами, а структура и топография поверхности мембраны не препятствует миграции клеток в толщу материала.

В опытах in vivo, при макроскопическом изучении зон дефекта, на коже животных внешних признаков местной асептической воспалительной реакции не выявлено во всех экспериментальных группах. Так, в зоне дефекта у животных контрольной группы с внутренней стороны кожного лоскута отмечается умеренная васкуляризация тканей, что свидетельствует о завершении процессов регенерации. Нижележащие под кожей слои соединительной и мышечной тканей в зоне дефекта без признаков патологической дегенерации. В соединительно-тканном регенерате превалируют зрелые фибробласты над другими клеточными элементами; паренхима представлена волокнистыми структурами с продольной ориентацией. Степень реакции ткани на опера-

тивное вмешательство была слабой и составляла менее 0,5 мм. Объем регенераторного процесса составил 10% площади зоны дефекта.

Более интенсивное протекание регенераторного процесса в зоне дефекта отмечается в опытной группе. В данной группе вокруг резорбируемой мембраны сформировалась соединительно-тканная капсула. Извлеченная из капсулы резорбируемая мембрана имела меньшие геометрические параметры (1 мм х 1 мм х 0,5 мм) по сравнению с исходными. Капсула мягкой консистенции с тонкой стенкой, через которую просматривается резорбируемая мембрана. Паренхима капсулы имеет обильную васкуляризацию. Кровеносные капилляры полнокровны, образуют густую сеть по всей поверхности капсулы (рис. 4).

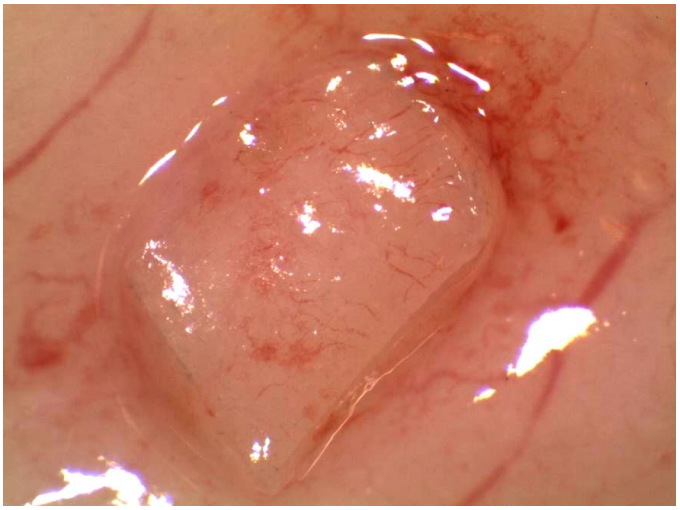


Рис. 4. Соединительно-тканная капсула
с густой сетью кровеносных капилляров вокруг резорбируемой мембраны

Степень реакции ткани на инокуляцию данного материала была умеренной и составила 1,5 мм. Объем регенераторного процесса составил 70% площади зоны дефекта. В соединительно-тканном регенерате преобладает плотная волокнистая соединительная ткань, имеющая продольную ориентацию фибрилл. Повсеместно в паренхиме регенерата определяются как дифференцирующиеся, так и зрелые фибробласты. Резорбируемая биомембрана в силу своих физико-химических свойств способствует репаративной регенерации соединительных тканей и формированию густой сети микрокапилляров. В месте имплантации отмечается резорбция биомембраны с сохранением заданных свойств, что свидетельствует о слабой биорезистентности компонентов материала к воздействию сред организма.

Заключение.

В ходе исследования было установлено, что резорбируемая биомембрана не является цитотоксичной, продукты ее разрушения при контакте с клетками не оказывают отрицательного воздействия на процессы их жизнедеятельности. Инокулированная под кожу мембрана является биоактивной, биосовместимой, биорезорбируемой и может использоваться в качестве прототипа нового остеопластического материала для восстановления дефектов костных тканей.

Работа выполнена в рамках договора об условиях предоставления и использования субсидии на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства, выполняемого с участием российского высшего учебного заведения № 13.G25.31.0006 от 07.09.2010 г. «Биосовместимые композиционные и кальцийсодержащие остеопластические и лечебно-профилактические материалы для медицины».

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1990. — 384 с.

2. Григорян, А.С. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань (теоретические аспекты) / А.С. Григорян. — М. : Техносфера, 2007. — 128 с.

3. Грудянов, А.И. Остеопластические материалы, используемые при хирургическом лечении заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, А.И. Ерохин // Пародонтология. — 1998. — № 1. — С. 13-21.

4. Еропкина, М.Ю. Культуры клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов. / М.Ю. Еропкина, Е.М. Еропкин. — СПб. : МОРСАР АВ, 2003. — 239 с.

5. Корж, Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2003. — № 2. — С. 150-157.

6. Островский, А. В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии / А. В. Островский // Новое в стоматологии. — 1999. — № 6. — С. 39-52.

7. Петров, Р.В. Костномозговые иммунорегуляторы миелопептиды / Р.В. Петров, А.А. Михайлова, Л.А. Фонина // Российский химический журнал : Научно-теоретический журнал по химии и химической технологии. Журнал Российского общества им. Д.И. Менделеева. — 2005. — Т. 49, №1. — С. 55-63.

8. Пинаев, Г.П. Методы культивирования клеток / Г.П. Пинаев, М.С. Богданова. – СПб. : Изд-во Политехн. ун-та, 2008. — 278 с.

9. Andrew, L. Fluorescent Viability Stains Overestimate Chondrocyte Viability in Osteoarticular Allografts / L. Andrew, M. James, A. Annunziato // The American Journal of Sports Medicine. – 2007. – Vol. 35. – № 11. – P. 1817-1823.

10. Alderson, M. Fas Ligand Mediates Activation-induced Cell Death in Human T Lymphocytes / Mark g. Alderson.// J. Exp. Med. – 1995. – Vol. 181. – P. 71 - 77.

11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. — URL: http://www.aaalac.org/resources/theguide.cfm (дата обращения 12.03.2012).

THE ESTIMATION OF BIOACTIVITY AND BIOCOMPATIBILITY OF OSTEOPLASTIC MATERIAL IN EXPERIENCES IN VITRO AND IN VIVO

M.Z. FEDOROVA[1]
S.V. NADEZHDIN[1]
V.F.TPOSOKHOVA[2]
V.V.CHUEV[1]
V.A. SHATERNIKOVA[1]

[1] Belgorod National Research University

[2]Joint-Stock Company SEZ VladMiVa

e-mail: : nadezhdin@bsu.edu.ru

The aim of the study is the estimation of the cytotoxicity and ability to support a histotypic differentiation of cells during the implantation of a new osteoplastic material used for restoration of defects of bone tissues. The research is performed in two stages and is based on the use of white laboratory rodents (Wistar). The resorbable biomembrane based on xenokollagen, which was made by Joint-Stock Company SEZ *VladMiVa* (Belgorord) is used as a research material. The study of samples was conducted with the transmitted light microscopy, confocal laser scanning microscopy and scanning electron microscopy. As it is established in the course of study the resorbable biomembrane based on xenokollagen as the data for research is not cytotoxic; cells incubated on it retain their viability and morphological features. The osteoplastic material inoculated under skin is biocompatible and bioactive; and its resorption and active progress of regenerative process of connective tissue is marked.

Key words: osteoplastic material, resorbable biomembrane, bioactivity, biocompatibility, bioresistance.

УДК 618.15-002-085.28.37.454.1:547.854.4:615.014.41.076

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАБЕНОВ В ВАГИНАЛЬНОМ ГЕЛЕ С ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ

А.А. ФЕДОТОВА
Г.В. АЮПОВА
Г.Р. ИКСАНОВА
В.А. КАТАЕВ

Башкирский государственный медицинский университет

e-mail :FedotovaBGMU@rambler.ru

Микробиологическим методом определено оптимальное соотношение консервантов в вагинальном геле. Методом тонкослойной хроматографии проведено количественное определение парабенов в вагинальном геле с оксиметилурацилом.

Ключевые слова: вагинальный гель, бактериальный вагиноз, оксиметилурацил, консерванты, нипагин, нипазол, тонкослойная хроматография.

Сегодня одной из самых распространенных патологий в акушерско-гинекологической практике остается бактериальный вагиноз (БВ), занимающий 30–50% от общей заболеваемости вульвовагинальными инфекциями, сопровождающийся усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением концентрации лактобактерий [1, 2].

Основную роль в возникновении БВ отводят нарушениям биоценоза влагалища в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных триггерных факторов. К эндогенным факторам относятся гормональные сдвиги при половом созревании, беременности, после родов, абортов; нарушения общего и местного иммунитета; изменение антибиоза между влагалищными микроорганизмами; снижение количества H_2O_2-продуцирующих лактобацилл и концентрации H_2O_2 в содержимом влагалища; образование в желудочно-кишечном тракте резервуара микроорганизмов, ассоциированных с БВ [7].

Экзогенные факторы включают терапию антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевую терапию; частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания; пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии; инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, внутриматочные спирали (ВМС); использование спермицидов [6].

Общеизвестно, что бактериальный вагиноз сопровождается нарушениями в системе местного иммунитета (уменьшение концентрации IgA, sIgA, IgG и увеличение концентрации IgM, дисфункция нейтрофилов вагинального содержимого). Нарушения в системе общего иммунитета заметны лишь при длительнотекущем заболевании (более 5 лет) [5].

Учитывая наличие местного иммунодефицита у таких больных, перспективно использование иммуномодуляторов для интравагинального применения. Наибольший интерес представляют те препараты, иммуномодулирующее действие которых обусловлено несколькими механизмами действия. Такое поливалентное действие характерно для пиримидинов, и в частности, для оксиметилурацила, обладающего иммуностимулирующим, противовоспалительным, анаболическим, антиоксидантным и репаративным свойствами [3].

Нами разработан иммуномодулирующий гель оксиметилурацила для вагинального применения с целью коррекции местного иммунитета у больных с бактериальным вагинозом.

Для обеспечения качества лекарственной формы при хранении необходимо подобрать консервант и его концентрацию. Часто в качестве консервантов для гелей используются парабены – нипагин и нипазол в различных соотношениях. Нами выбрана концентрация консерванта 0,2 %, соотношение нипагин-нипазол 1:1 и 4:1.

Испытания проводили в соответствии с методикой, рекомендованной ГФ XII изд. – ч. 1, с. 216-219, ст. «Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств» (ОФС 42-0069-07).

Антимикробное действие консервантов определяли в отношении некоторых видов бактерий и грибов: Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans.

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антимикробная активность консервантов в вагинальном геле

Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов	Нипагин:нипазол 4:1			Нипагин:нипазол 1:1		
	Вид тест-микроорганизма					
	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	E. coli	St. aureus	Ps. aeruginosa
Уменьшение логарифма числа бактерий в 1 мл через 14 сут. должно быть не менее, чем на 2	lg35	отсутствие тест-микроорганизма	lg30	lg75	lg53	lg50
С 14 до 28 сут. не должно быть увеличения числа бактерий	снижение числа бактерий	отсутствие тест-микроорганизма	снижение числа бактерий			нет увеличения числа бактерий
Через 14 и 28 сут. не должно быть увеличения числа грибов	C. albicans			C. albicans		
	нет увеличения числа грибов					

Из результатов исследования видно, что консерванты нипагин и нипазол в соотношениях 4:1 и 1:1 обеспечивают необходимый уровень противомикробной и противогрибковой активности и соответствуют требованиям ГФ XII изд. ОФС 42-0069-07 «Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств», категория 2.

С целью оптимизации технологии выбрано соотношение консервантов нипагин:нипазол 1:1.

При стандартизации полученного иммуномодулирующего геля мы проводили количественное определение парабенов методом тонкослойной хроматографии. В качестве экстрагентов использовали муравьиную кислоту и метанол, обеспечивающие эффективную экстракцию парабенов из лекарственной формы. Четкое деление между пятнами на хроматограмме достигалось использованием системы элюентов петролейный эфир: хлороформ: ледяная уксусная [4].

В стакан вместимостью 50 мл вносили навеску геля массой 1,0 г, приливали 0,5 мл муравьиной кислоты и 9,5 мл метанола и встряхивали на протяжении 1 мин. Экстракт оставляли на ночь. На пластинку для ТСХ (Sorbfil) наносили 10 мкл пробы эсследуемого экстракта. Рядом для создания шкалы сравнения наносили 2, 3, 4, 5 и 6 мкл раствора, содержащего 0,025 % нипагина и 0,025 % нипазола (концентрация парабенов 0,05 %), и компоненты элюента (петролейный эфир: хлороформ: ледяная уксусная кислота в соотношении 20:6:2,5). После развития хроматограммы сравнивали интенсивность пятен пробы с пятнами шкалы сравнения.

Приготовление раствора стандартного образца (РСО), содержащего нипагина 0,025 %, нипазола 0,025 % (1:1). По 0,0025 г нипагина и нипазола (точные навески) помещают в сухую коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 7 мл петролейного эфира, 2,1 мл хлороформа, 0,9 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают. 1 мкл РСО содержит по 250 нг нипагина и нипазола.

Интенсивность пятен пробы идентична интенсивности пятен 4 шкалы сравнения (рис. 1). Отсюда содержание парабенов в нанесенной пробе соответствует 2000 нг, а массовая доля консервантов в вагинальном геле равна 0,2 %. Интенсивность пятен метилпарабена и пропилпарабена исследуемой пробы 3 соответствует интенсивности

пятен раствора 4, что подтверждает соотношение консервантов нипагин:нипазол в лекарственной форме 1:1.

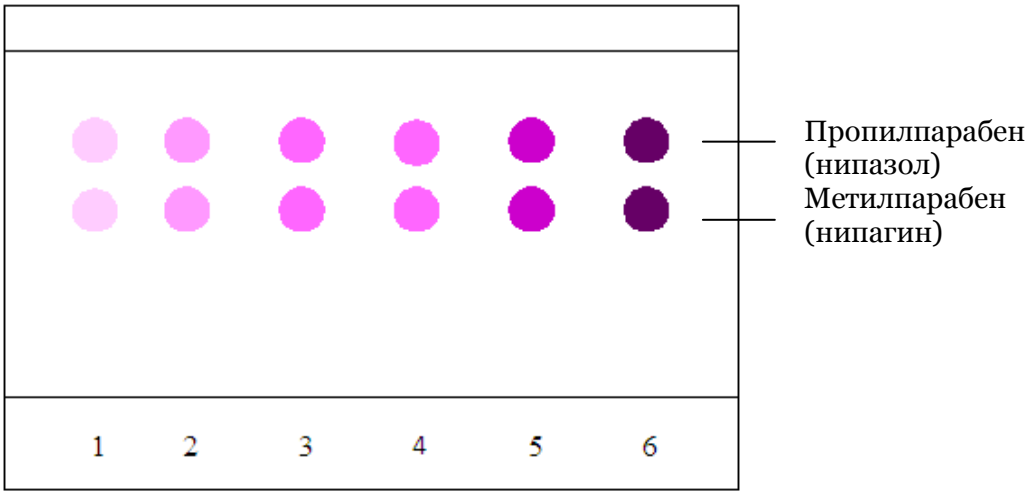


Рис. 1. Схема хроматограммы контроля содержания парабенов в вагинальном геле путем сравнения со стандартной шкалой: 3 – проба, 1-2 и 4-6 – стандартные растворы, содержащие нипагин и нипазол в соотношении 1:1 суммарно 1000 нг (1), 1500 нг (2), 2000 нг (4), 2500 нг (5), 3000 нг (6)

В ходе исследований установлено оптимальное соотношение консервантов в лекарственной форме. Методом тонкослойной хроматографии подтверждены концентрация парабенов и соотношение нипагин:нипазол в вагинальном геле с оксиметилурацилом.

Литература

1. Анкирская, А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 1995. – №6. – С. 13-16.
2. Гомберг, М.А. Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения / М.А. Гомберг // Consilium medicum – 2005. – Т. 7, №3. – С. 210-214.
3. Лазарева, Д.Н. Иммурег / Д.Н. Лазарева [и др.]. – Уфа, 2004. – 103 с.
4. Логинова, Л.П. Контроль содержания n-гидроксибензойной кислоты и парабенов в косметических средствах методом мицеллярной тонкослойной хроматографии / Л.П. Логинова, Д.В. Едаменко, А.Ю. Куликова [и др.] // Вісник Харьківского національного університету. – 2006. – № 731. Хімія. – Вип. 14(37). – С. 127-134.
5. Олина, А.А. Папилломавирусная инфекция гениталий и бактериальный вагиноз / А.А. Олина, В.М. Падруль // Фарматека. – 2007. – № 1. – С. 49-54
6. Тихомиров, А.Л. Современные принципы лечения бактериального вагиноза / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Фарматека. – 2005. – № 15. – С. 1-3.
7. Nugent, R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hiller // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29. – P. 297- 301.

STUDY OF PARABENE EFFICASY IN A VAGINAL GEL CONTAINING OXYMETHYLURACIL

A.A. FEDOTOVA
G.V. AYUPOVA
G.R. IKSANOVA
V.A. KATAEV

Bashkir State Medical University
e-mail: FedotovaBGMU@rambler.ru

Optimal ratio of conservants was determined in a vaginal gel by means of microbiological method. Parabene composition in a vaginal gel with oxymethyluracil was determined by means of thin-layer chromatography.

Key words: vaginal gel, bacterial vaginosis, oxymethluracil, nipagin, nipazol, thin-layer chromatography.

УДК 616.36

ВЛИЯНИЕ ТИАМАЗОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р

Е.Н. ЯКУШЕВА
А.С. БИРЮКОВА
А.В. ЩУЛЬКИН

Рязанский государственный медицинский университет

e-mail: enya.rzn@yandex.ru

В исследовании на кроликах изучено влияние тиамазола на функциональную активность белка-транспортера гликопротеина-Р (Pgp). Активность Pgp изучали по фармакокинетике его маркерного субстрата фексофенадина. Установлено, что введение тиамазола в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг массы в течение 21 дня вызывает дозозависимое снижение активности Pgp, сохраняющееся на 5-й день отмены препарата.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, MDR1, тиамазол, гипотиреоз, фексофенадин.

Введение.

За последние десятилетия значительно возросла частота заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). По данным колорадского популяционного исследования, включавшего 25862 человека, распространенность *гипотиреоза* составляет 9,5% и варьирует от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин в зависимости от возраста. В возрастной группе 45–54 года частота *гипотиреоза* у женщин составляет 10%, у мужчин – 5% [10].

Учитывая высокую распространенность тиреоидной патологии и преимущественно преклонный возраст данных пациентов, имеющих сопутствующие соматические заболевания, становится понятной актуальность изучения фармакокинетики лекарственных веществ при патологии щитовидной железы.

Одну из важных позиций в фармакокинетике ксенобиотиков занимает гликопротеин-Р. *Гликопротеин-Р (Pgp) – это белок-транспортер,* функцией которого является АТФ-зависимое выведение ксенобиотиков из клетки. Впервые Pgp был обнаружен в опухолевых тканях, где была выявлена его связь с устойчивостью к антибластомным препаратам. Позднее *Pgp* был идентифицирован во многих органах и тканях: в тонком кишечнике, печени, почках, эндотелиальных клетках капилляров головного мозга, плаценты, семенников, в клетках периферической крови [3, 6, 7, 11].

В настоящее время установлено, что Pgp обладает широкой субстратной специфичностью. К числу его субстратов относятся стероидные гормоны, статины, верапамил, морфин, дигоксин, азитромицин, атенолол, винкристин, винбластин, нифедипин, пароксетин, празозин и другие лекарственные средства [3].

Установлено, что ряд факторов, химических и лекарственных веществ способен изменять функциональную активность белка-транспортера [7, 11]. При совместном применении с ингибиторами Pgp концентрация его субстратов повышается, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций, и, наоборот, при совместном приеме с индукторами белка-транспортера концентрация субстратов снижается, что приводит к уменьшению эффективности фармакотерапии. Таким образом, изучение функциональной активности Pgp является необходимым условием для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии.

Функциональная активность Pgp при гипотиреозе остается мало изученной, что затрудняет рациональное применение лекарственных средств при данной патологии.

Цель настоящего исследования – изучить функциональную активность гликопротеина-Р при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы.

Работа выполнена на 12 половозрелых кроликах породы шиншилла, средней массой 3500±100 г. В исследование включались самки, которые находились в состоянии течки. Для моделирования экспериментального гипотиреоза животным перо-

рально вводили тиамазол (мерказолил, «Акрихин») в течение 21 дня в дозе 2,5 (n=6) и 5 мг/кг массы (n=6). До начала эксперимента, через 14, 21 день введения препарата и на 5-й день его отмены у животных определяли функциональную активность гликопротеина-Р и сывороточный уровень ТТГ, Т3 и Т4.

Активность белка-транспортера оценивали по концентрации в плазме крови его маркерного субстрата – фексофенадина. Фексофенадин (Sanofi Aventis) вводили животным перорально с помощью металлического зонда в дозе 30 мг/кг массы. Через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 и 24 часа от момента введения препарата из ушной вены кроликов забирали кровь в объеме 5 мл. Для получения плазмы пробы центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 10 минут и хранили до анализа при температуре -29°С. Содержание фексофенадина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ на хроматографе «Beckman Coulter» с ультрафиолетовым детектором и колонке «Beckman Coulter» 4,6*250 мм, зернением 5 мкм. Экстракцию и хроматографирование маркерного субстрата осуществляли по методу Г.В. Раменской с соавт. [5] в собственной модификации. Анализ выполняли при длине волны 225 нм и скорости подвижной фазы 1 мл/мин. Использовали подвижную фазу следующего состава: 133,7 мл бидистиллированной воды, содержащей 2,33 мл ледяной уксусной кислоты (ХИММЕД) и 0,936 мл триэтиламина (Chem-Lab), доведенной ортофосфорной кислотой до pH 4,0 и 64 мл ацетонитрила (Chem-Lab). Осуществляли жидкостную экстракцию фексофенадина из плазмы крови. В качестве экстрагентов использовали дихлорметан (ACROS ORGANICS), этилацетат (ACROS ORGANICS) и диэтиловый эфир (ХИММЕД). Коэффициент экстракции составил 53%.

Количественное определение фексофенадина выполняли по методу абсолютной калибровки, с использованием стандарта фексофенадина (Strasbourg cedex). Представлено уравнение калибровочной зависимости для определения фексофенадина в плазме крови: $y = ax + b = -0{,}0001+9{,}4089*10^{-6}*x$, где y – высота пика фексофенадина, в единицах экстинкции, x – содержание фексофенадина в стандартном растворе, нг/мл. Коэффициент регрессии r для данной калибровочной зависимости равнялся 0,9958.

Примененный метод хроматографического анализа обладал следующими характеристиками: время удерживания – 13,7 мин; предел обнаружения фексофенадина в плазме крови 90 нг/мл; точность – 4,2%.

Вычисление концентрации фексофенадина осуществляли с помощью программы Gold. Для каждого кролика рассчитывали C_{max} – максимальная концентрация при однократном введении, T_{max} – время достижения максимальной концентрации, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до последнего забора крови, $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности, MRT – среднее время удержания препарата в системном кровотоке, Vd – объем распределения, общий клиренс, T1/2 – период полувыведения, C_{max} / AUC_{0-t} – коэффициент абсорбции. Фармакокинетические рассчитывали модельно-независимым методом с использованием программы Kinetica 5.0. Отношение $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ вычисляли самостоятельно [4].

Уровень тиреоидных гормонов определяли радиоиммунным методом с применением стандартных тест-систем производства IMMUNOTECH (Чехия) и дальнейшей обработкой результатов на анализаторе «Иммунотест» (Москва) в ЦНИЛ РязГМУ.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ Statsoft Statistica 6.1. Характер распределения полученных данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Для исследования статистической значимости показателей, имеющих нормальное распределение, внутри каждой серии использовали тест ANOVA повторных измерений, межгрупповые различия вычисляли по критерию Ньюмена-Кейсла. Для оценки статистической значимости различий групп при распределении признака, отличающегося от нормального, использовали критерий Фридмана, межгрупповые различия определяли по критерию Ньюмена-Кейсла [1].

Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего результата в случае нормального распределения при-

знака или в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля – если распределение данных отличалось от нормального [1].

Результаты.

Введение низкой дозы (2,5 мг/кг массы) тиамазола приводило к развитию экспериментального гипотиреоза (табл. 1), что проявлялось к 14-му дню эксперимента снижением уровня Т4 на 15,0% (p<0,05) и повышением содержания ТТГ на 9,8% (p<0,05). На 21-й день эксперимента происходило снижение концентрации Т4 на 25,8% (p<0,05), Т3 – на 37,0% (p<0,05), и увеличение уровня ТТГ на 27,9% (p<0,05). На 5-й день отмены тиамазола отмечалось снижение содержания Т4 на 26,5% (p<0,05) и повышение концентрации ТТГ на 26,2% (p<0,05).

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры фексофенадина и гормональный статус кроликов при введении тиамазола в дозе 2,5 мг/кг массы (M±m – при нормальном распределении признаков; медиана, нижний и верхний квартиль – при распределении признака, отличном от нормального)

Изучаемые параметры	Исходные значения n=6	Тиамазол 14 дней n=6	Тиамазол 21 день n=6	5-й день отмены n=6
Cmax, нг/мл	314,9±27,4	367,5±25,2*	388,9±18,4*	388,6±18,7*
Tmax, ч	4 (2; 4)	3 (3; 4)	3 (3; 3)	3 (3; 3)
T ½, ч	10,9±1,9	10,5±1,7	18,1±4,1	15,0±1,7
AUC_{0-t}, нг/ч×мл	2084,2 (1773,1; 2544,4)	2589,6 (2439,7; 3247,5)	3746,2 (3549,3; 4698,8)	4306,8 (3494,8; 4513,9)
$AUC_{0-\infty}$, нг/ч×мл	4645,2±972,9	4420,6±569,9	6843,5±920,8	6141,4±558,7
Общий клиренс, л	23,4±5,1	21,8±2,2	14,1±1,9	15,2±1,3
Объем распределения, л	345,0±32,7	331,2±37,4	333,8±43,6	323,0±21,5
Cmax / AUC	0,08±0,014	0,089±0,01	0,061±0,0082	0,065±0,0044
MRT, ч	16,6±2,4	16,0±2,3	25,8±5,2	21,9±2,2
MRTt, ч	5,8 (5,7; 5,9)	7,7 (5,7; 5,9)	9,9 (9,5; 10,2)	9,8 (9,6; 10,5)
ТТГ, мМЕ/л	0,61±0,008	0,67±0,03*,**,***	0,78±0,04*	0,77±0,04*
Т3, нмоль/л	2,0±0,17	1,9±0,18***	1,26±0,17*	1,67±0,17
Т4, нмоль/л	63,3±2,8	53,8±3,9*	47,0±5,3*	46,5±5,7*

* – p<0,05 – достоверные различия с данными у интактных животных;
** – p<0,05 – достоверные различия с данными на 5-й день отмены тиамазола;
*** – p<0,05 – достоверные различия с данными на 21-й день введения тиамазола.

Аналогичная динамика гормонального статуса животных наблюдалась и при введении высокой дозы (5 мг/кг массы) тиамазола (табл. 2). Так, на 14-й день гипотиреоза уровень Т4 снизился на 16,3% (p<0,05), а концентрация ТТГ увеличилась на 12,3% (p<0,05). К 21-му дню эксперимента концентрация Т4 уменьшилась на 37,0% (p<0,05), Т3 – на 29,7% (p<0,05), а уровень ТТГ увеличился на 38,4% (p<0,05). На 5-й день отмены тиамазола содержание Т4 оставалось ниже исходного значения на 43,0% (p<0,05), Т3 – на 24,3% (p<0,05), а концентрация ТТГ превышала исходное значение на 33,8% (p<0,05).

При изучении фармакокинетики фексофенадина при экспериментальном гипотиреозе были получены следующие результаты.

При введении низкой дозы тиамазола (2,5 мг/кг массы) происходило повышение Cmax фексофенадина на 14-й день эксперимента на 16,7% (p<0,05), на 21-й день – на 23,5% (p<0,05), на 5-й день отмены препарата – на 23,4% (p<0,05). Остальные фармакокинетические параметры от исходных показателей достоверно не отличались (p>0,05) (табл. 1).

При введении высокой дозы тиамазола (5 мг/кг массы) на 14-й день исследования происходило повышение Cmax фексофенадина на 9,6% (p<0,05). На 21-й день гипотиреоза наблюдалось повышение Cmax на 31,0% (p<0,05), AUC_{0-t} – на 44,7% (p<0,05) и снижение общего клиренса на 38,4% (p<0,05). На 5-й день отмены препарата превышали исходные значения C max на 35,3% (p<0,05), AUC_{0-t} – на 60,4% (p<0,05), $AUC_{0-\infty}$ – на 72,1% (p<0,05), MRT – на 100,6% (p<0,05), а общий клиренс был снижен относительно первоначального показателя на 51,3% (p<0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры фексофенадина и гормональный статус кроликов при введении тиамазола в дозе 5 мг/кг массы (M±m – при нормальном распределении признаков; медиана, нижний и верхний квартиль – при распределении признака, отличном от нормального)

Изучаемые параметры	Исходные значения n=6	Тиамазол 14 дней n=6	Тиамазол 21 день n=6	5-й день отмены n=6
Cmax, нг/мл	311,3±15,5	341,2±19,0*,**,***	407,9±19,7*	421,1±25,9*
Tmax, ч	3 (3; 4)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (2; 3)
T ½, ч	13,5±2,7	14,7±2,5	20,1±4,8	25,6±6,0
AUC_{0-t}, нг/ч×мл	2781,4±453,1	3372,9±428**	4024,1±280,0*	4462,6±265,1*
$AUC_{0-\infty}$, нг/ч×мл	4796,1±682,6	5693,7±812,4	7520,9±929	8255,4±838,1*
Общий клиренс, л	23,2±4,12	17,6±2,6	14,3±2,3*	11,3±1,2*
Объем распределения, л	384,7±28,3	348,8±10,2	334,1±37,5	349,5±53,1
Cmax / AUC	0,073±0,01	0,065±0,0083	0,057±0,006	0,052±0,0052
MRT, ч	16,6±3,7	22,2±3,4	31,0±6,3	33,3±8,2*
MRTt, ч	7,9 (5,9; 10,6)	10,4 (5,9; 10,9)	10,3 (10,1; 10,3)	10,15 (9,85; 10,35)
ТТГ, мМЕ/л	0,65±0,03	0,73±0,03*,**,***	0,9±0,05*	0,87±0,05*
Т3, нмоль/л	1,85±0,1	1,7±0,09**,***	1,3±0,13*	1,4±0,09*
Т4, нмоль/л	65,6±3,7	54,9±3,6*,**,***	41,3±3,2*	37,4±2,7*

* – p<0,05 – достоверные различия с данными у интактных животных;
** – p<0,05 – достоверные различия с данными на 5-й день отмены тиамазола;
*** – p<0,05 – достоверные различия с данными на 21-й день введения тиамазола.

При сравнении изучаемых фармакокинетических параметров животных двух серий (получавших низкую и высокую дозу тиамазола) между собой достоверные различия были получены только на 5-й день отмены антитиреоидного препарата. При введении тиамазола в дозе 5 мг/кг $AUC_{0-\infty}$ и общий клиренс превышали аналогичные показатели у животных, получавших данный препарат в дозе 2,5 мг/кг на 34,4% (p<0,05) и 25,7% (p<0,05) соответственно.

Обсуждение результатов.

В настоящем исследовании изучено влияние экспериментального гипотиреоза на функциональную активность Pgp на кроликах породы шиншилла. Данная тест-система является адекватной для доклинической оценки влияния различных лекарственных веществ на функционирование белка-транспортера [3].

В ходе эксперимента установлено, что введение низкой (2,5 мг/кг массы) и высокой (5 мг/кг массы) доз тиамазола приводит к подавлению функции щитовидной железы и развитию экспериментального гипотиреоза, что проявляется снижением уровней Т4 и Т3 и повышением содержания ТТГ. Причем концентрация Т3 начинает снижаться только с 21-го дня введения тиамазола, что, скорее всего, имеет приспособительное значение: в условиях нарушения синтеза тиреоидных гормонов в первую очередь сохраняется синтез более активного гормона [2]. Функциональные изменения сохраняются и на 5-й день отмены тиреостатика.

В экспериментальном исследовании функциональную активность Pgp определяли по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина. Препарат практически не подвергается биотрансформации и выводится неизмененном виде с помощью Pgp в печени и почках. Таким образом, фармакокинетика фексофенадина полностью зависит от активности данного белка-транспортера [3].

Выявлено, что при введении низкой дозы тиамазола (2,5 мг/кг массы) происходит повышение Cmax фексофенадина на 14, 21-й дни введения тиреостатика и на 5-й день его отмены. Остальные фармакокинетические параметры достоверно не отличаются от исходных показателей ($p>0,05$).

При введении высокой дозы тиамазола (5 мг/кг массы) на 14-й день исследования обнаружено повышение Cmax фексофенадина; на 21-й день эксперимента наблюдается повышение Cmax, AUC_{0-t} и снижение общего клиренса; на 5-й день отмены препарата исходные значения превышают: C max, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, MRT, а общий клиренс становится ниже первоначального показателя. Установленные изменения фармакокинетических параметров свидетельствуют о повышение содержания фексофенадина в плазме крови [4] и замедлении его выведения из организма лабораторных животных, что является следствием снижения функциональной активности Pgp [3, 5].

Выявленное в настоящем исследовании снижение функциональной активности гликопротеина-Р могло происходить как за счет непосредственного влияния тиамазола на активность белка-транспортера и/или на экспрессию гена MDR1 (кодирующего Pgp), так и опосредованно, за счет снижения уровня тиреоидных гормонов.

Тиамазол кумулируется в щитовидной железе, период его полувыведения составляет 3–6 ч, а в течение 48 ч он полностью выводится из организма [2]. В настоящем исследовании показано, что активность Pgp оставалась сниженной и на 5-й день отмены тиреостатика, что может свидетельствовать об уменьшении активности белка-транспортера вследствие дефицита тиреоидных гормонов.

Высказанное предположение косвенно подтверждается данными других исследований. Показано, что тиреоидные гормоны (Т3 и Т4) повышают экспрессию гена MDR1 в культуре клеток карциномы толстой кишки (*LS180 and Caco-2)* [8].

Молекулярные механизмы повышения функциональной активности Pgp активно изучаются. Согласно современным представлениям ключевую роль в регуляции активности данного белка-транспортера играет уровень экспрессии гена MDR1. Его индуцибельная экспрессия в нормальных и трансформированных клетках инициируется сигналами от большого количества стимулов, которые сходятся на общей области промотора MDR1, называемого «MDR1 enhanceosome» [9]. Аналогичным образом могут непосредственно связываться и активизировать промотор MDR1 рецептор SXR/PXP, стероидные рецепторы и рецепторы ксенобиотика [9].

Большинство эффектов тиреоидных гормонов реализуется в результате взаимодействия Т3 и Т4 со специфическими ядерными рецепторами. Рецепторы тиреоидных гормонов всегда связаны с участками ДНК – «тиреоидчувствительными элементами» (thyroid response elements) [12]. В отсутствие гормонов соответствующие рецепторы ингибируют экспрессию генов.

Таким образом, на основе полученных данных о снижении функциональной активности Pgp на фоне экспериментального гипотиреоза можно рекомендовать снижение дозировок лекарственных веществ – субстратов Pgp при назначении их пациентам с выраженным гипотиреозом для безопасной и эффективной фармакотерапии.

Выводы.

1. Пероральное введение кроликам тиамазола в дозах 2,5 и 5 мг/кг массы в течение 21 дня приводит к развитию гипотиреоза, который характеризуется снижением уровней Т3 и Т4 и повышением уровня ТТГ в сыворотке крови на 14, 21-е сутки применения тиамазола и на 5-й день отмены препарата.

2. Введение тиамазола кроликам в течение 21 дня в дозах 2,5 и 5 мг/кг массы вызывает дозозависимое ингибирование активности гликопротеина-Р, определяемой по фармакокинетике его маркерного субстрата фексофенадина, сохраняющееся на 5-й день отмены препарата.

Литература

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
2. Кубарко, А.И. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А.И. Кубарко, S. Yamashita. – Минск ; Нагасаки, 1997. – 368 с.
3. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализационной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.] – М. : ГЭОТАР-МЕДиа, 2008 – 304 с.
4. Мирошниченко, И.И. Биодоступность лекарственных средств / И.И. Мирошниченко, И.И. Тюляев, А.П. А.П. Зуев. – М. : Грамотей, 2003. – 110 с.
5. Раменская, Г.В. Разработка методики количественного определения маркера активности Р-гликопротеина фексофенадина в плазме крови / Г.В. Раменская, Е.В. Скуридина, Л.М. Красных // Хим. фарм. журн. – 2006. – Т. 40, № 12. – С. 47-50.
6. Середенин, С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. – М. : МИА, 2004. – 303 с.
7. Human Multidrug Resistance ABCB and ABCG Transporters: Participation in a Chemoimmunity Defense System / B. Sarkadi [et al.] // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P.1179-1236.
8. Nishio, N. Thyroid hormone regulates the expression and function of P-glycoprotein in Caco-2 cells / N. Nishio, T. Katsura, K. Inui // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25(5). – P. 1037-1042.
9. Scotto, K.W. Transcription of the multidrug resistance gene MDR1: a therapeutic target / K.W. Scotto, R.A. Johnson // Molecular Interventions. – 2001. – Vol. 1. – P. 117-125.
10. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study / G.J. Canaris [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526-534.
11. The multidrug resistance protein family / P. Borst // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1461, №2. – P. 347-357.
12. Viguerie N. Effect of thyroid hormone on gene expression / N. Viguerie, D. Langin // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2003. – Vol. 6. – P. 377–381.

INFLUENCE OF THE THIAMAZOLE ON THE P-GLYCOPROTEIN FUNCTIONAL ACTIVITY

E.N. YAKUSHEVA
A.S. BYRYUKOVA
A.V. SHCHULKIN

Ryazan State MedicalUniversity

e-mail: enya.rzn@yandex.ru

In the research the influence of a thiamazole on the activity of the protein- transporter P-glycoprotein (Pgp) on the rabbits was studied. Activity of the Pgp was investigated by the pharmacokinetics of its marker substrate fexofenadine. It was established that introduction of a thiamazole in a dose 2,5 mg/kg and 5 mg/kg within 21 days lead to dose-dependent decline of Pgp activity, including 5-day drug withdrawal.

Key words: P-glycoprotein, MDR1, thiamazole, hypothyroidism, fexofenadine.

НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ

УДК 59.084:59.089

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОЖНОГО ЛОСКУТА НА «НОЖКЕ» У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

**О.О. НОВИКОВ, В.И. КОЧКАРОВ
Е.Т. ЖИЛЯКОВА, Л.М. ДАНИЛЕНКО
Д.А. ФАДЕЕВА, Т.П. ГОЛИВЕЦ
Б.С. КОВАЛЕНКО, С.В. БУРАВЛЕВА
М.Д. БЕЗМЕНОВА**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье представлены результаты разработки устройства, применение которого возможно на лабораторных животных в рамках доклинических исследований.

Ключевые слова: лоскут, экспериментальная фармакология

Введение.

Разработка относится к области экспериментальной фармакологии и предназначается для реализации моделей, связанных с формированием кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных.

Лоскут в хирургии – участок тканей, имеющий значительную площадь при относительно небольшой толщине, отделенный от тела, например, оперативным путем. Лоскут кожно-мышечный на ножке – это лоскут, в толщу которого входят только кожа или кожа с подкожной клетчаткой [1].

При реализации некоторых фармакологических моделей у лабораторных животных также формируют кожный лоскут, в т. ч. кожный лоскут на «ножке» [2].

Основная часть.

Известен способ удаления овального кожного лоскута изогнутыми ножницами [3].

Для целей пластической хирургии для снятия кожного лоскута используются дерматомы различных конструкций [4-6]. Существуют два наиболее распространенных типа дерматомов – дисковые и возвратно-поступательные. По типу движения ножа дерматома различают два основных типа: возвратно-поступательное и вращательное или роторное. Возвратно-поступательное – нож при этом совершает движения «туда-сюда». Простейшим дерматомом такого типа является нож Тирша, представляющий собой, по сути, очень острый прямой тонкий нож. Естественно, что для работы с таким «дерматомом» необходимо иметь хорошие навыки, поскольку толщина срезаемого лоскута определяется исключительно степенью нажатия на нож.

Модификацией ножа Тирша являются ножи со специальной ограничительной планкой, регулирующей зазор, и, следовательно, толщину срезаемого кожного лоскута. В России такие ножи известны как нож Гамби и нож Шинка.

Основной недостаток возвратно-поступательного дерматома заложен как раз в типе движения. Проблема связана с необходимостью смены направления резания и

возникающей неравномерностью толщины трансплантата. Идеальным является бесконечно длинный нож. Попытка реализовать эту идею привела к созданию дерматома с дисковым ножом.

Наиболее популярен дисковый «дерматом Колокольцева». Известны дисковые электрические дерматомы марки «ДЭД», они отвечают всем требованиям, предъявляемым к современной медицинской технике, и незаменимы для работы в ожоговом и общехирургическом отделениях больницы. Существует дерматом ДРП. Он предназначен для снятия кожных трансплантатов при проведении кожно-пластических операций в лечебных учреждениях. ДРП состоит из насадки, на которой размещены лезвия и рукоятки с ручным приводом. Между собой насадка и рукоятка соединены гибким рукавом.

Существует устройство для моделирования раневой поверхности заданных размеров у лабораторных животных [7]. Оно имеет в своем составе рукоятку и резиновую площадку, а также четыре металлических стержня с заостренными концами для фиксации устройства на коже без смещений.

Общим недостатком описанных устройств является их непригодность для формирования кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных.

Целью данной разработки явилось создание устройства для формирования кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных.

Эта цель достигается тем, что устройство для формирования кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных состоит из основания 1, снабженного ручкой 2, имеющего по периметру П-образный торцевой нож 3, в свою очередь, имеющий зубчатую заточку (рисунок).

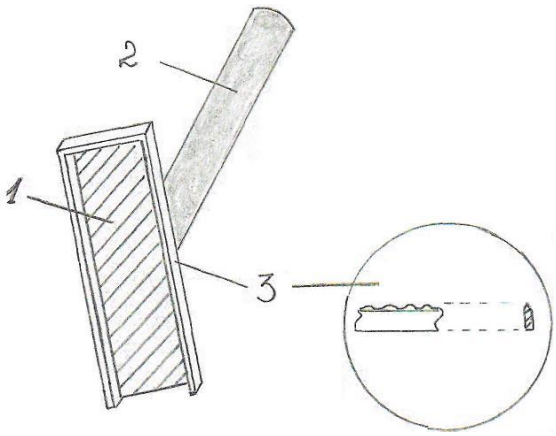


Рис. Устройство для формирования
кожного лоскута на «ножке»у лабораторных животных

Предлагаемое устройство используют следующим образом: после прикладывания устройства к коже подопытного животного устройство плотно фиксируется за счет торцевого ножа. С помощью скальпеля обводят линии, ограниченные П-образным торцевым ножом. При этом четвертая сторона лоскута не травмируется, сохраняется в качестве «ножки». После снятия устройства с кожи подопытного животного лоскут подрезается со стороны прорезей и остается висеть на непрорезанной стороне лоскута – на «ножке».

Таким образом, удается сформировать кожный лоскут на «ножке» у лабораторных животных, обеспечив его стандартный размер, избежав ненужного травмирования экспериментальных животных.

Параметры предлагаемого устройства зависят от размеров используемых лабораторных животных и требований эксперимента.

Сравнение предлагаемого устройства с другими, известными в области экспериментальной медицины, показало его соответствие критериям полезной модели.

Предлагаемое устройство для моделирования кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных возможно и целесообразно использовать для решения задач экспериментальной фармакологии, в т. ч. в доклинических исследованиях [8].

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08.09.2010 г. «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».

Литература

1. Энциклопедический словарь медицинских терминов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.medkrug.ru/vocabulary/show/96562.
2. Протасов, М.В. Возможность прогнозирования эпителизации ран у крыс по изменению активности матриксных металлопротеиназ в раневом экссудате / М.В. Протасов // Цитология. – 2009. – Т.51, № 4. – С. 311-314.
3. Болезни собак [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.theanimalworld.ru/books/book-3/page-270.html
4. Классификация дерматомов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.dermatom.ru/select/select.htm
5. Электрохирургический дерматом для выделения кожного лоскута: пат. 94839 Рос.Федерация: МПК7 А61В17/32 / С.В.Белов, Ю.К. Данилейко, А.Д. Иванов и др.; патентообладатель ООО «Новые энергетические технологии».–- №2010107770/22, заявл. 04.03.2010; Опубл. 10.06.2010.– Бюл. № 16.
6. Дерматом: пат. 56802 Рос.Федерация: МПК7 А61В17/322 / А.В. Колсанов, О.В. Иванова, Д.В. Иванов и др.; патентообладатель ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет. – №2006108957/22, заявл. 21.03.2006; Опубл. 27.09.2006.– Бюл. № 27.
7. Устройство для моделирования раневой поверхности заданных размеров у лабораторных животных: пат. 79701 Рос.Федерация: МПК7 G09B23/28 / М.В.Хруслов, П.В. Калуцки, А.В. Иванов и др.; патентообладатели М.В. Хруслов, П.В. Калуцкий. – № 2008125641/22, , заявл. 24.06.2008; Опубл. 10.01.2009.– Бюл. № 1.
8. Устройство для формирования кожного лоскута на «ножке» у лабораторных животных: пат. 110524 Рос.Федерация: МПК7 *G09B23/28*/ О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова и др.; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – № 2011121914/14, заявл. 31.05.2011; Опубл. 20.11.2011. – Бюл. № 32.

DEVELOPMENT OF DEVICE FOR THE SIMULATION OF SKIN FLAP " ON LEGS" ON LABORATORY ANIMALS

O.O. NOVIKOV, V.I. KOCHKAROV
E.T. ZHILYAKOVA, L.M. DANILENKO
D.A. FADEEVA, T.P. GOLIVETS
B.S. KOVALENKO, S.V. BURAVLEVA
M.D. BEZMENOVA

Belgorod National Research University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents the results of the device, the application of which is possible on laboratory animals in the preclinical studies.

Key words: flap, experimental pharmacology.

УДК 59.084:59.089

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

О.О. НОВИКОВ[1], Е.А. АБИЗОВ[2], В.И. КОЧКАРОВ[1]
Л.М. ДАНИЛЕНКО[1], Е.Т. ЖИЛЯКОВА[1]
М.Ю. НОВИКОВА[1], Д.А. ФАДЕЕВА[1]
Т.П. ГОЛИВЕЦ[1], Б.С. КОВАЛЕНКО[1]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье представлены результаты разработки устройства для воспроизведения термического ожога, применение которого возможно при доклинических исследованиях на лабораторных животных.

Ключевые слова: термический ожог, экспериментальная фармакология.

Введение.

В практике экспериментальных фармакологических работ используется значительное количество традиционных и оригинальных устройств, предназначенных для обеспечения содержания лабораторных животных и моделирования различных патологических состояний. При этом совершенствование подобных устройств и разработка новых являются важным моментом, облегчающим работу экспериментатора и обозначающим его способности к инновационному мышлению.

Предлагаемая разработка также относится к области экспериментальной фармакологии и предназначается для моделирования термического ожога у экспериментальных животных.

Основная часть.

Существует устройство для воспроизведения термического ожога у лабораторных животных, состоящее из электронно-нагревательного элемента диаметром 10 мм, отрегулированного на температуру на 100°С [1].

Известно устройство для воспроизведения термического ожога у лабораторных животных, состоящее из термостата с металлическим цилиндром, имеющим полусогнутый срез, через который циркулирует вода, нагретая в термостате до 97,7°С [2].

Общими недостатками данных устройств являются их техническая сложность, большая температурная потеря, невозможность точного определения площади поражения.

Известно устройство для моделирования ожога, содержащее корпус, нагреватель и контактный элемент [3]. Недостатком данного устройства является трудоемкость использования.

Предложено устройство для моделирования ожоговой травмы на лабораторных животных, содержащее корпус, выполненный в виде двух шарнирно соединенных створок, и нагревательный контактный элемент [4]. Недостатком данного устройства является возможность получения только опоясывающего ожога.

Известно также устройство для моделирования ожоговой травмы, содержащее корпус, нагреватель, контактный ожоговый элемент, исполнительный и контактно-регулирующие механизмы [5]. Недостатком данного устройства является повышенная сложность конструкции и трудоемкость использования.

Известно устройство, корпус которого выполнен в виде цилиндрической емкости, заполняемой водой, плоское дно которой выполняет функцию контактного ожогового элемента, а нагреватель выполнен в виде трубчатого электронагревательного элемента. Техническим результатом, на достижение которого направлено создание данной полезной модели, явились простота выполнения данной задачи, возможность дозирования повреждающего фактора по времени, по температуре нагрева воды [6]. Недостатком данного устройства является сложность фиксирования задаваемой температуры внутри устройства (периодическое ручное измерение с помощью термомет-

ра) и возможность выплескивания кипящей воды за пределы устройства, что может привести к дополнительному травмированию экспериментального животного и, как следствие, искажению результатов эксперимента.

Целью предлагаемой разработки явилось усовершенствование конструкции устройства для формирования ожога и оптимизация процесса нанесения ожоговой травмы.

Цель достигается тем, что корпус устройства, выполненный в виде цилиндрической емкости 1, заполненной водой, используется в качестве контактного ожогового элемента. Внутрь емкости 1 помещен нагреватель 2, подключенный через терморегулятор 3, и термопара терморегулятора 4. Кроме того, в верхней части емкости 1 предусмотрен съемный брызгоуловитель 5, выполненный в виде часто перфорированной воронки (рисунок).

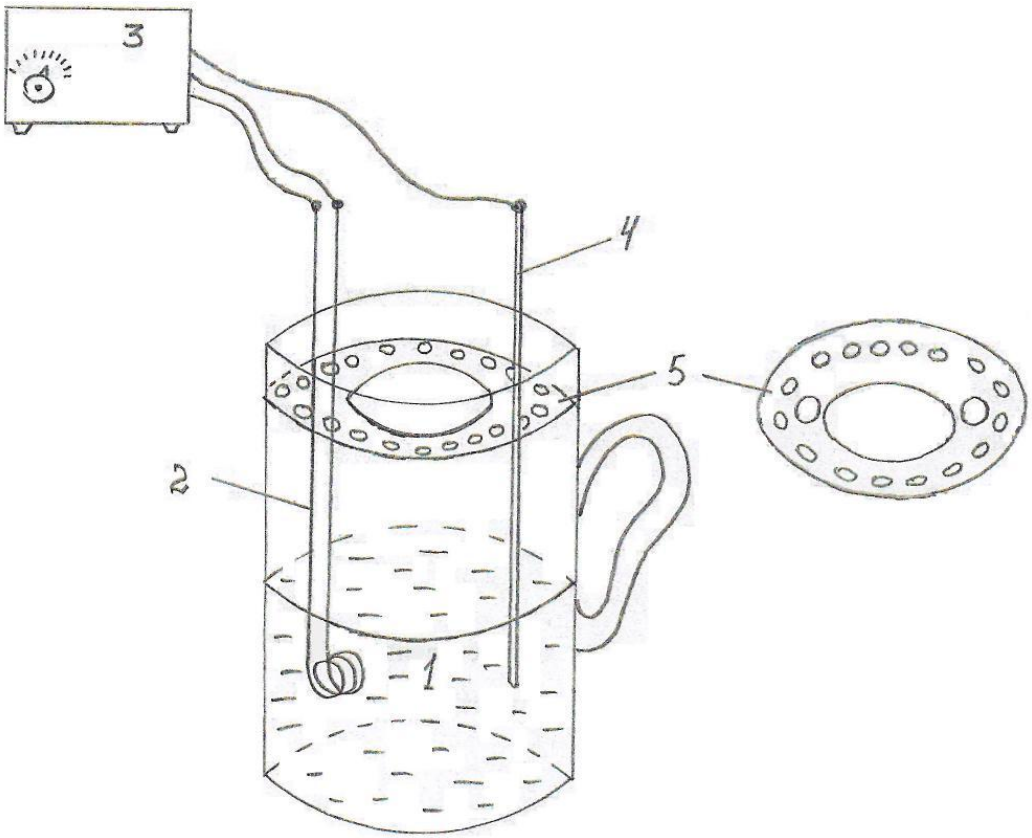


Рис. Устройство для воспроизведения термического ожога на лабораторных животных

Устройство используют следующим образом: у лабораторного животного тем или иным способом удаляют шерсть на участке кожи, на котором будет проведено моделирование ожога. Лабораторное животное фиксируют с помощью любого используемого в этих целях приспособления, например, лабораторного столика. Корпус 1 заполняют водой, размещают в нем нагреватель 2 и термопару 4, вставляют в него брызгоуловитель 5 и нагревают воду до заданной терморегулятором 3 температуры. Помещают устройство на подготовленный участок кожи экспериментального животного на заданное время.

Техническим результатом, на достижение которого направлено создание данной полезной модели, являются усовершенствование конструкции и оптимизация процесса нанесения ожоговой травмы. Предлагаемое устройство исключает при использовании сложность фиксирования задаваемой температуры и возможность выплескивания кипящей воды за пределы устройства, что может привести к дополнительному травмированию экспериментального животного и, как следствие, искажению

результатов эксперимента. Предлагаемое устройство просто в исполнении и эффективно в использовании.

Таким образом, предлагаемое устройство для моделирования термического ожога у лабораторных животных возможно и целесообразно использовать для решения конкретных задач экспериментальной фармакологии, в т. ч. в доклинических исследованиях [7].

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08.09.2010 г. «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».

Литература

1 Маркович, Н.А. Морфологическая оценка воздействия коллагеназы камчатского краба на термический ожог в эксперименте / Н.А.Маркович, В.В. Омигов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 7. – С. 97-100.

2 Расулов, М.Ф.Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для лечения термических ожогов кожи экспериментально-клиническое исследование : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Ф. Расулов. – М., 2007.

3 Авторское свидетельство СССР № 827054, Кл. А61В 10/00, 1967.

4 Авторское свидетельство СССР № 1591955, Кл. А61В 10/001, 1990.

5 Авторское свидетельство СССР № 1491483, Кл. А61В 17/36, 1989.

6 Устройство для воспроизведения термического ожога на лабораторных животных: пат. 91518 Рос. Федерация: МПК7 А61В10/00, А61В17/00 / В.В. Болтовская, А.В.Болтовский, Л.Т. Волова и др.; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Самарский государственный медицинский университет. – № 2009123893/22, заявл. 22.06.2009; Опубл. 20.02.2010.– Бюл. № 5.

7 Устройство для моделирования термического ожога: пат. 112478 Рос. Федерация: МПК7 G09B23/28/ О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова и др.; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – № 2011121919/14, заявл. 31.05.2011; Опубл. 10.01.2012.– Бюл. № 1.

DEVELOPMENT OF DEVICE FOR THE REPRODUCTION OF THERMAL BURN ON LABORATORY ANIMALS

O.O. NOVIKOV[1], Y.A. ABIZOV[2], V.I. KOCHKAROV[1], L.M. DANILENKO[1], E.T. ZHILYAKOVA[1], M.UY. NOVIKOVA[1], D.A. FADEEVA[1], T.P. GOLIVETS[1], B.S. KOVALENKO[1]

[1)] Belgorod National Research University

[2)] Moscow State Medical University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents the results of the playback device thermal burn, which is possible with the use of preclinical studies on laboratory animals.

Key words: thermal burn, experimental pharmacology.

УДК 59.084:59.089

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИИ ТКАНЕЙ ГЛАЗА ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

О.О. НОВИКОВ[1] В.И. КОЧКАРОВ[1], Е.А. АБИЗОВ[2]
Е.Т. ЖИЛЯКОВА[1], М.Ю. НОВИКОВА[1]
Д.А. ФАДЕЕВА[1], Т.П. ГОЛИВЕЦ[1]
Б.С. КОВАЛЕНКО[1], Л.М. ДАНИЛЕНКО[1]
В.А. САВВИН[1]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье представлены результаты разработки устройства для моделирования ишемии глаза, применение которого возможно при исследованиях на лабораторных животных.

Ключевые слова: ишемия, экспериментальная фармакология

Введение.

Экспериментальная фармакология использует значительное количество традиционных и оригинальных устройств, предназначенных для обеспечения содержания лабораторных животных и моделирования различных патологических состояний. При этом совершенствование подобных устройств и разработка новых являются важным моментом, облегчающим работу экспериментатора и обозначающим его способности к инновационному мышлению.

Предлагаемая разработка также относится к области экспериментальной фармакологии и может быть использована для моделирования ишемии тканей глаза подопытных животных.

Основная часть.

Состояние микроциркуляции конъюнктивы и изменение сосудов глазного дна в значительной степени отражает состояние гемодинамики в тканях организма в целом. В последние десятилетия при изучении функции эндотелия кровеносных сосудов выявлена их огромная роль в патогенезе многих заболеваний. Исследования показали, что эндотелий сосудов является настоящим регулятором кровотока и тканевого гомеостаза. Впервые это было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki [1]. Дальнейшее изучение эндотелиальной дисфункции открывает широкие перспективы для диагностики и лечения различных патологий, в т.ч. патологий глаза. В этой связи, возникает необходимость экспериментальной реализации модели ишемии тканей глаза.

Известна методика моделирования транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс. При этом производят перевязку средней мозговой артерии. В опытах на крысах линии Вистар, у которых моделировали неполную глобальную ишемию мозга путем двусторонней перевязки сонных артерий, обнаружено двукратное увеличение генерации оксида азота (NO) и умеренное повышение содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов в коре мозга, при этом выявлена высокая степень корреляции между содержанием NO и выраженностью неврологического дефицита у ишемизированных животных [2].

Существует способ создания модели хронической ишемии толстой кишки [3]. Для этого проводят премедикацию, дают интубационный наркоз, вскрывают брюшную полость и производят выделение краевого сосуда толстой кишки на протяжении 5 см. Последовательно полипропиленовой нитью перевязывают 2 через 2 прямые ветви краевого сосуда толстой кишки на протяжении 5 см, при этом объемный кровоток уменьшается на 20-30% от исходного и соответствует 1-й степени ишемии. Для создания 2-й степени ишемии полипропиленовой нитью перевязывают 2 через 1 прямые ветви краевого сосуда толстой кишки на протяжении 5 см. Для создания 3-й степени

ишемии последовательно, полипропиленовой нитью, перевязывают 4 через 2 прямые ветви краевого сосуда толстой кишки на протяжении 5 см. После чего кишку укладывают на место и производят послойное ушивание раны. Способ позволяет воспроизвести динамику изменений стенки толстой кишки, близкую к клиническому течению хронической ишемии толстой кишки, и может использоваться как для моделирования непосредственно ишемии толстой кишки, так и заболеваний и состояний, находящихся с ней в прямой причинно-следственной связи.

Приведенные методики неприемлемы для создания острой ишемии сетчатки.

С целью создания острой ишемии сетчатки выполняли транспупиллярную лазер-коагуляцию ретинальных сосудов I-II порядка. Процедура выполнялась с помощью аргоновой лазерной установки Visulas Argon II (Karl Zeiss, Германия) под местной анестезией (1% раствор дикаина) и под контролем фундус линзы [4]. Средняя мощность излучения составляла 600-800 мВт, длительность экспозиции — 0,1 с, диаметр пятна — 300 мкм, количество коагулятов — 100. Проводилась коагуляция видимых сосудов на всем их протяжении, на $^1/_2$ РД от диска зрительного нерва.

Данная методика отличается сложностью аппаратурного оформления и требует наркотизации подопытных животных.

Задачей настоящей полезной модели явилось создание устройства для моделирования острой ишемии сетчатки, отличающегося простотой исполнения и удобством использования, не требующего при использовании наркотизации подопытных животных.

Поставленная задача решается с помощью устройств, состоящего из основания 1, через отверстия 2 которого продета ось 6 с возможностью изменения ее высоты относительно рабочей поверхности лабораторного стола; на оси закреплены щипцеобразные стальные элементы 3 с наглазниками 5 и пружиной на сжатие 4 (рисунок).

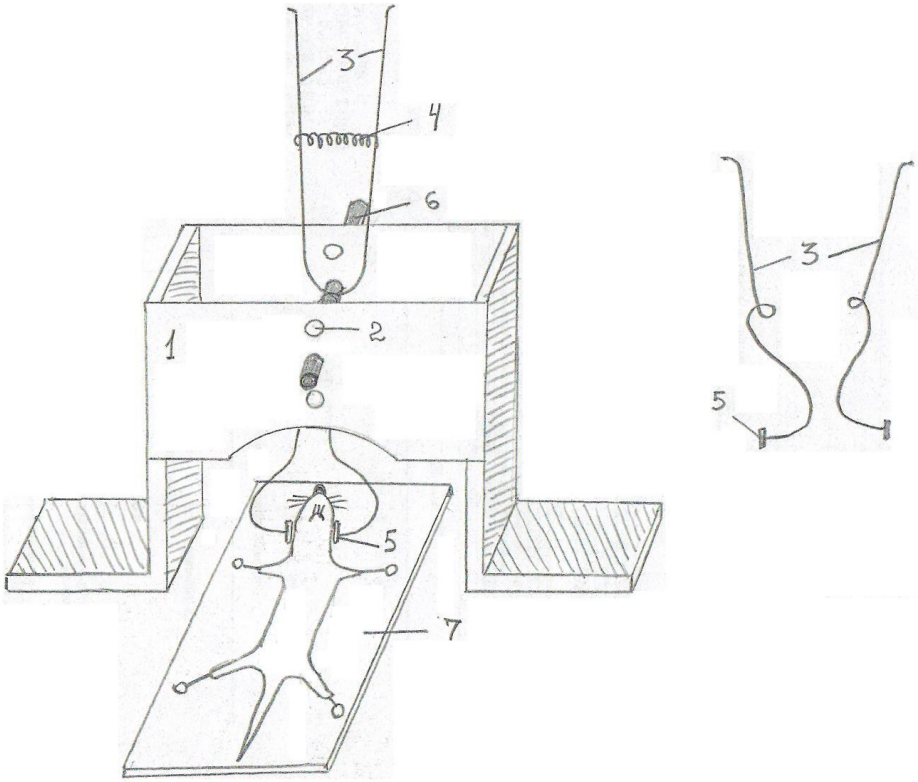


Рис. Общая схема устройства

Предлагаемое устройство работает следующим образом: Размер основания определяет возможность его размещения над препаративным столом 7 с экспериментальным животным. При этом щипцеобразные стальные элементы 3 помещаются на глаза подопытного животного, наглазники 5, выполненные из эластичного материала, препятствуют травмированию глаз. За счет пружины 4 формируется необходимое дав-

ление, устанавливаемое эмпирически за счет перемещения пружины 4 выше или ниже по щипцеобразным стальным элементам 3. Отверстия 2 позволяют регулировать положение оси 6 и, соответственно, щипцеобразных стальных элементов 3, чем обеспечивается возможность использования устройства для работы с подопытными животными разного размера (крысы, кролики).

Таким образом, предлагаемое устройство позволяет успешно провести моделирование острой ишемии сетчатки подопытных животных, при этом не требует их наркотизации [5].

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 200 –2013 гг., Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08.09.2010 г. «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».

Литература

1. Furchgott, R.F. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F.Furchgott, J.V. Zawadfki // Nature. – 1980. – Vol. 288. - P. 373–376.
2. Фадюкова, О.Е. Семакс предупреждает повышение генерации оксида азота в мозге крыс, обусловленное неполной глобальной ишемией/ О.Е. Фадюкова, А.А. Алексеев, В.Г. Башкатова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2001. – № 2. – С. 31-34.
3. Способ создания модели хронической ишемии толстой кишки: пат. 2291496 Рос. Федерация: МПК7 G09B 23/28/ ВИ. Нефедов, И.С. Евлахова; патентообладатели В.И. Нефедов, И.С. Евлахова. – № 2005121725/14 , заявл. 11.07.2005; Опубл. 10.01.2007.– Бюл. № 1.
4. Ченцова, Е.В. Влияние ксенотрансплантации нейральных стволовых/прогениторных клеток из «обонятельного эпителия» на функциональную активность сетчатки после моделирования ишемии / Е.В. Ченцова, И.Т.Купрашвили, М.В. Зуева [и др.] // КТТИ. – 2007. – II(4). – С. 47-51. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.celltranspl.ru/arhiv/tom-ii-4-2007/vliianie-ksenotransplantatsii-neiralnykh-stvolovykhprogenitornykh-kletok-iz-oboniatelnogo-epiteliia-na-funktsionalnuiu-aktivnost-setchatki-posle-modelirovaniia-ishemii.
5. Устройство для моделирования ишемии тканей глаза подопытных животных: пат. 112477 Рос. Федерация: МПК7 G09B23/28/ О.О Новиков, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова [и др.]; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – № 2011121915/14, заявл. 31.05.2011; Опубл. 10.01.2012. – Бюл. № 1.

DEVELOPMENT OF THE DEVICE FOR SIMULATION OF EYE TISSUE ISCHEMIA ON LABORATORY ANIMALS

O.O. NOVIKOV[1], V.I. KOCHKAROV[1], Y.A. ABIZOV[2]
E.T. ZHILYAKOVA[1], M. Yu. NOVIKOVA[1]
D.A. FADEEVA[1], T.P. GOLIVETS[1]
B.S. KOVALENKO[1], L.M. DANILENKO[1]
V.A. SAVVIN[1]

[1] Belgorod National Research University

[2] Moscow State Medical University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents the results of simulation devices for the eye tissue ischemia, the use of which is possible in experiments on laboratory animals.

Key words: ischemia, experimental pharmacology.

УДК 681.735.3: 615.473.92

КОНТАКТНАЯ ЛИНЗА КАК ИЗДЕЛИЕ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

О.О. НОВИКОВ, Е.Т. ЖИЛЯКОВА
Э.Ф. СТЕПАНОВА, М.Ю. НОВИКОВА
В.В. АКОПОВА, Д.А. ФАДЕЕВА
Д.И. ПИСАРЕВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье представлены результаты разработки устройства – глазной линзы для введения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: линза, офтальмологические заболевания.

Введение.

В последние десятилетия в технологии изготовления глазных линз произошли значительные перемены. Улучшения, достигнутые в этой области, привели, в свою очередь, к изменениям в способах ношения линз пациентами. По мере совершенствования технологии стало возможным применять глазные линзы в течение более продолжительного периода времени, даже во время сна. Это стало возможным благодаря тому, что линзы стали лучше совместимы с тканями глаза. Таким образом, уровень комфорта пациента повысился. Он теперь может носить глазную линзу в течение длительного времени, не испытывая неудобств. Видом контактной линзы, которая наиболее приспособлена для длительного ношения, является мягкая линза на основе гидрогеля, состоящая из гидрофильного полимера, набухающего за счет значительного количества поглощенной воды (при определенных условиях – до 90%).

Предлагаемая разработка относится к изделиям медицинского назначения и может быть использована для введения глазных капель.

Основная часть.

Известен способ изготовления лечебных контактных линз, техническим результатом которого является упрощение технологии изготовления лечебных контактных линз на основе гидрогелей, способных в заводских условиях поглощать и удерживать повышенные концентрации антибиотиков [1]. Это достигается за счет того, что контактные линзы перед насыщением антибиотиком подвергают обработке разбавленным водным раствором основания в течение 0,5-6,0 часов при температуре 75-95°С и последующей отмывке дистиллированной водой в течение 24 часов. Далее насыщение производят из водных растворов антибиотика.

Недостатком этого варианта линз является то, что он не позволяет обеспечивать фармакотерапию заболеваний неконтаминационной природы и является лекарственным средством заводского изготовления, а не изделием медицинского назначения многоразового использования.

Приводится также глазная линза, предназначенная для размещения на внешней поверхности глаза [2]. Линза пропитана сложным эфиром многоатомного алифатического спирта и жирной кислоты или содержит его на своей поверхности, при этом фрагмент, образованный алифатическим спиртом, имеет, по крайней мере, одну гидроксильную группу. Сложный эфир присутствует в количестве, необходимом и достаточном для предотвращения или ослабления выделения бактериальных токсинов в том случае, когда линза подвергается действию указанных токсинов. Линза наиболее приспособлена для мягких контактных линз на основе гидрогеля и обладает преимуществом при устранении, снижении вероятности возникновения и предотвращении

кератита. Целью этого решения является снижение или устранение заболеваний, вызванных длительным ношением глазных линз.

Недостатком данной разработки является то, что она также не позволяет обеспечивать профилактику заболеваний неконтаминационной природы и является устройством для коррекции зрения с улучшенными свойствами, а не изделием медицинского назначения для введения лекарств.

Наиболее близким по техническому решению и достигаемым результатам является мягкая контактная линза, изготовленная из полимерного материала – 2-гидроксиэтилметакрилата. Линза пропитана антибиотиком – левофлоксацином [3]. Однако это устройство также является продуктом заводского изготовления, а именно лекарственным средством для решения узких терапевтических задач.

Задачей предлагаемой разработки явилось создание изделия медицинского назначения, позволяющего пациенту самостоятельно многократно вводить в глаз жидкие стерильные лекарственные средства (водные глазные капли) различных фармакологических групп с обеспечением длительного терапевтического эффекта.

Для решения поставленной задачи в качестве базовой может использоваться любая мягкая контактная линза, которая предназначена для размещения на внешней поверхности глаза. Предпочтительной является мягкая контактная линза на основе гидрогеля.

Линза должна быть упакована в традиционную герметичную стерильную упаковку. Она должна быть насыщена водой не менее чем на 30% от её общей массы.

Отличительным признаком предлагаемого изделия является то, что линза предназначена для насыщения в домашних или стационарных условиях действующим компонентом определенных глазных капель.

После использования в течение необходимого для обеспечения фармакологического эффекта времени линза извлекается с поверхности слизистой глаза и помещается в дезинфицирующий раствор до следующего применения. Последнему, в свою очередь, предшествует операция насыщения линзы компонентом используемых глазных капель.

Рациональным представляется использование двух пар предлагаемых линз, что при необходимости позволит обеспечить непрерывность фармакотерапии.

Предлагаемое устройство используется следующим образом. Насыщение лекарственным веществом достигается помещением линзы непосредственно в глазные капли на время, обозначенное производителем линз для данных глазных капель, чаще – в течение 20-60 минут при комнатной температуре.

Коэффициент перехода лекарственного компонента из глазных капель в материал линзы при этом будет зависеть от свойств конкретного лекарственного вещества, а скорость его диффузии в содержащуюся в линзе воду будет различаться соответственно.

Таким образом, предлагаемое устройство в виде линзы для введения глазных капель позволяет использовать его для пролонгированного многоразового введения лекарственного средства в виде глазных капель.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., государственный контракт № П865 от 25 мая 2010 г «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Глазная пленка: пат. 2173178 Рос. Федерация: МПК7 A61L27/24, A61F2/14/ М.Т. Азнабаев, В.К. Суркова, З.А. Даутова [и др.]; патентообладатель Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней. – № 97102526/14, заявл. 18.02.1997; Опубл. 10.09.2001.

2. Глазная линза: заявка на пат. 94007090 Рос. Федерация: МПК7 B29D11/02, G02B1/04/ Дуглас Дж. Вандерлаан, Сьюзан К. Браун-Скробот, Клайд Л. Шульц; заявитель

Джонсон энд Джонсон Вижн Продактс, Инк. – № 94007090/25, заявл. 02.03.1994; Опубл. 20.08.1996.

3. Мягкая контактная линза: пат. 2336851 Рос. Федерация: МПК7 A61F9/00, A61K31/47, A61K31/78, A61P27/00 / Э.В. Бойко, В.А. Рейтузов, Д.Ю. Якушев [и др.]; патентообладатели Э.В. Бойко, В.А. Рейтузов, В.Н. Павлюченко. – № 2007123401/15, заявл. 21.06.2007; Опубл. 27.10.2008. –Бюл. № 30.

CONTACT LENS AS A MEDICAL SUPPLY FOR THE INTRODUCTION OF EYE DROPS

O.O. NOVIKOV, E.T. ZHILYAKOVA
E.F. STEPANOVA, M. Yu. NOVIKOVA
V.V. AKOPOVA, D.A. FADEEVA
D.I. PISAREV

Belgorod National Research University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents the results of the implementation of eye lens device for the introduction of drugs.

Key words: lens, ophthalmic diseases.

УДК 615.473.92

РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ СОСОК ДЛЯ ДОЗИРОВАННОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЕТЯМ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

О.О. НОВИКОВ, Е.Т. ЖИЛЯКОВА
М.Ю. НОВИКОВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье представлены результаты разработки устройств, позволяющих дозированно вводить грудным детям лекарственные препараты.

Ключевые слова: дети грудного возраста, дозированное пероральное введение, жидкие лекарственные средства.

Введение.

Прием лекарственных препаратов внутрь — самый распространенный способ назначения лекарств в домашних условиях. Большинство препаратов для грудничков выпускается в жидком виде (растворы, сиропы, эмульсии, суспензии) с мерными приборами (ложками, мензурками, пипетками, шприцами и т. п.) [1].

Детям грудного возраста всю назначенную дозу жидкого лекарства лучше вводить не сразу, а по частям, в нескольких ложечках, соблюдая осторожность, чтобы не разлить лекарство, если ребенок будет отказываться принять его или поперхнется. При раздражении в полости рта и глотки вводимым лекарством у детей-невропатов или при спазмофилии может произойти ларингоспазм. В таком случае введение лекарственного вещества необходимо прекратить и шпателем, стремясь выдвинуть вперед язык, разжать заднюю стенку глотки до первого вдоха. Этого можно добиться похлопыванием по щекам или ягодицам, обрызгиванием лица водой [2].

В случае если ребенок не открывает рта и оказывает сопротивление введению лекарства, надо надавить пальцем на его подбородок, чтобы отвести вниз нижнюю челюсть. Если это не удается, приходится ввести шпатель между зубами или деснами и осторожно повернуть его ребром. Рот ребенка открывается, и в него вводят раствор или кашицу с лекарством. Можно поступить иначе: слегка сжать нос ребенка двумя пальцами, тогда он открывает рот для вдоха, и ему вливают лекарство. Разжать нос надо после того, как лекарство будет проглочено. Все это следует проводить мягко, стараясь уговорить ребенка, чтобы меньше его травмировать.

Очевидно, что процесс дачи ребенку грудного возраста лекарства через рот сопряжен с большими трудностями, не гарантирован от частичной или полной потери дозы медикамента и даже несчастного случая.

Предлагаемые в данной статье разработки относятся к изделиям медицинского назначения и могут быть использованы для комфортного дозированного введения жидкого лекарственного средства младенцу.

Основная часть.

Известно «Соска антивирусная «Доктор свет», включающая соску-пустышку в виде баллона с ограничительным кольцом, корпусного элемента с оборудованием для использования светового излучения с источником света и питания, с расположенным перед источником света поляризатором, обеспечивающим получение поляризованного света [3].

Известна также соска, представляющая собой сосательный элемент со стержневым фрагментом, расположенным с одной стороны элемента, и ручкой, расположенной с другой стороны. Также в устройстве имеется заглушка с фиксатором [4].

Общим недостатком названных сосок является то, что они не позволяют обеспечивать фармакотерапию различных заболеваний, а значит, непригодны и для введения жидких лекарственных средств в организм грудного ребенка.

Наиболее близким по техническому решению и достигаемым результатам является соска, использование которой основано на результате всасывающего действия младенца на колбообразный сосок, соединенный трубчатым канальным элементом с резервуаром с лекарственной жидкостью [5]. Однако это устройство не позволяет достичь точного дозирования лекарственного агента, что особенно важно для фармакотерапии в детском возрасте, и отличается конструктивной громоздкостью, что делает его малопригодным и неудобным для использования не в стационарных условиях.

Задачей предлагаемых разработок явилось создание ряда сосок для перорального дозированного введения жидкого лекарственного средства младенцу, удобных для применения в любых условиях.

В первом случае поставленная задача была решена с помощью предлагаемой модели соски для дозированной подачи лекарственного средства, включающей сосок, корпусный элемент, причем корпусный элемент выполнен в виде пластины, в центре которой установлен впускной клапан с заглушкой, а внутри клапана содержится лепестковый элемент. Сосок может быть выполнен из силиконового или латексного материала.

Отличительным признаком предлагаемого устройства является то, что:

– в центре корпусного элемента установлен впускной клапан с заглушкой, что позволяет дозировано вводить лекарственное средство в лекарственной форме с жидкой дисперсионной средой;

– лепестковый элемент, установленный внутри клапана, устраняет перепад давления внутри соска от всасывающего действия младенца.

Устройство представлено чертежом (рис. 1), на котором изображено: силиконовый или латексный сосок различной формы и размера – 1, корпусный элемент – 2 (может быть любой формы), силиконовый или латексный впускной клапан – 3, силиконовая или латексная заглушка клапана – 4.

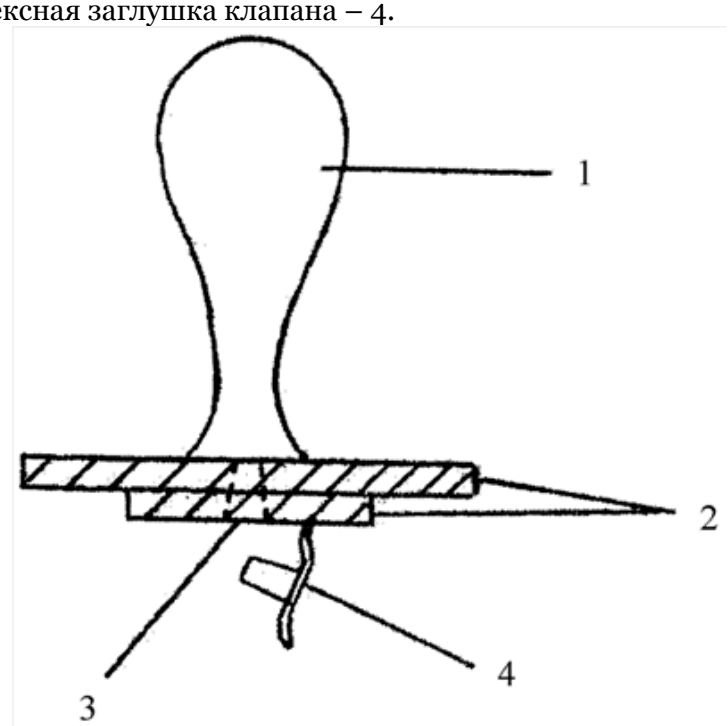


Рис. 1. Модель 1 предлагаемой соски

Соска для дозированной подачи лекарственного средства используется следующим образом. Внутрь соски 1, держа изделие за корпусный элемент 2, с помощью стандартного стерильного шприца, типа Люера (на рис. не показано), дозированно вводят через открытый впускной клапан 3 жидкое лекарственное средство, после чего клапан 3 закрывают заглушкой 4. В таком состоянии соску можно хранить до момента использования, а также, например, удобно транспортировать в путешестви. В момент исполь-

зования соску помещают в рот младенцу и открывают заглушку 4 впускного клапана 3, за счет всасывающего действия младенца лекарственное средство попадает в его организм, а за счет лепесткового элемента (на рис. не показано) впускного клапана 3 устраняется перепад давления внутри соска от всасывающего действия младенца. Размер и форма соска соответствуют возрасту младенца.

Двойное назначение впускного клапана заключается в возможности введения через него жидкого лекарственного средства и устранения перепада давления внутри соска за счет лепесткового элемента.

Предлагаемое устройство допускает возможность стерилизации в случае использования в качестве эластичного материала для его изготовления силикона.

Таким образом, предлагаемое устройство в виде соски для дозированной подачи лекарственного средства младенцу через рот является удобным в применении и позволяет использовать ее в любых условиях для введения дозы лекарственного средства в лекарственной форме с жидкой дисперсионной средой.

Во втором случае поставленная задача решилась с помощью соски одноразовой для перорального введения лекарственного средства, включающей сосок, корпусный элемент, причем корпусный элемент выполнен в виде пластины, в центре которой установлен клапан с заглушкой, внутри клапана содержится лепестковый элемент, на противоположном клапану кончике соска выполнено утонение в виде микроотверстия, которое перекрыто одним концом нити, впаянной при вулканизации соска, а на противоположном конце нити имеется петля, кроме того, внутри соска помещена доза лекарственного средства для одноразового приема. Сосок может быть выполнен из силиконового или латексного материала. Соска должна быть стерильно упакована.

Отличительным признаком предлагаемого устройства является то, что:

– корпусный элемент выполнен в виде пластины, в центре которой установлен клапан с заглушкой, внутри клапана содержится лепестковый элемент, который служит для устранения перепада давления внутри соска от всасывающего действия младенца;

– на противоположном клапану кончике соска выполнено микроотверстие, которое перекрыто одним концом нити, впаянной при вулканизации соска, а на противоположном конце нити имеется петля, в результате чего при использовании отпадает необходимость прокалывания отверстия в соске;

– внутри соска помещена доза лекарственного средства для одноразового приема, что делает ее удобной в применении.

Устройство представлено на чертеже (рис. 2), на котором изображены:

силиконовый или латексный сосок – 1, корпусный элемент – 2 (может быть выполнен любой формы), силиконовый или латексный клапан – 3, силиконовая или латексная заглушка клапана – 4, микроотверстие – 5, впаянная нить – 6, петля – 7.

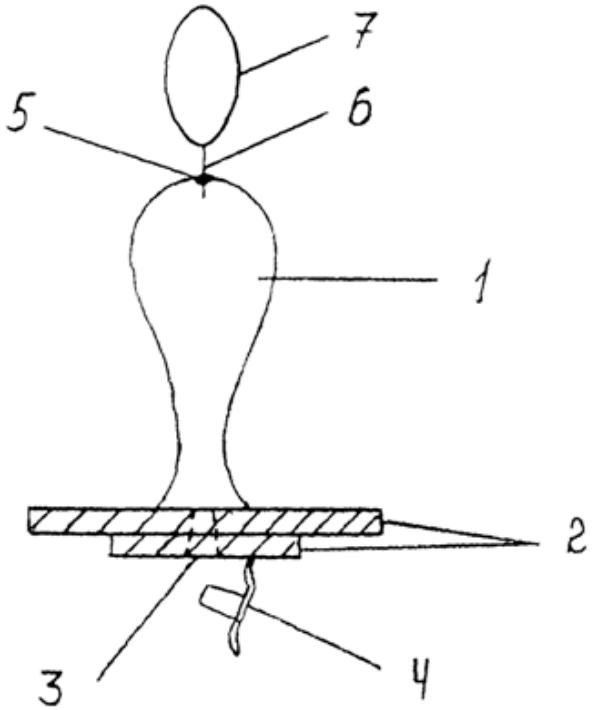


Рис. 2. Модель 2 предлагаемой соски

Соска одноразовая для перорального введения лекарственного средства используется следующим образом. В заводских условиях внутрь соска 1 дозированно вводят через открытый клапан 3 жидкое лекарственное средство, после чего клапан 3 закрывают заглушкой 4. В домашних или иных условиях, держа соску за корпусный элемент 2, из микроотверстия 5 с помощью петли 7 удаляют нить 6, соску помещают в рот младенцу и открывают заглушку 4 клапана 3, и за счет всасывающего действия младенца лекарственное средство попадает в его организм.

Таким образом, предлагаемая соска для перорального введения жидкого лекарственного средства младенцу является удобной в применении и позволяет использовать ее в любых условиях для дозированного введения лекарственного средства в лекарственной форме с жидкой дисперсионной средой. В таком состоянии соску можно хранить до момента использования, а также, например, ее удобно транспортировать в путешествии или использовать в любых условиях вне дома.

В третьем случае поставленная задача решилась с помощью соски для введения лекарственного средства, включающей силиконовый или латексный сосок с порами определенного размера, корпусный элемент, причем корпусный элемент выполнен в виде пластины, в которой установлены впускной лепестковый клапан двойного назначения с заглушкой и выпускной лепестковый клапан.

Отличительным признаком предлагаемого устройства является то, что:

– в корпусном элементе установлен впускной клапан двойного назначения, что позволяет вводить лекарственное средство в лекарственной форме с жидкой дисперсионной средой стандартным шприцем типа Люера без иглы и устранять перепад давления внутри соска́ от всасывающего действия младенца;

– в корпусном элементе установлен выпускной клапан, позволяющий устранять перепад давления в соске́, возникающего непосредственно от введения лекарственного средства в лекарственной форме с жидкой дисперсионной средой стандартным шприцем типа Люера без иглы.

Устройство представлено на чертеже (рис. 3), на котором изображены: силиконовый или латексный сосок различной формы и размера с порами определенного размера – 1, корпусный элемент любой формы – 2, силиконовый или латексный лепестковый впускной клапан – 3, силиконовая или латексная заглушка клапана – 4, силиконовый или латексный лепестковый выпускной клапан – 5.

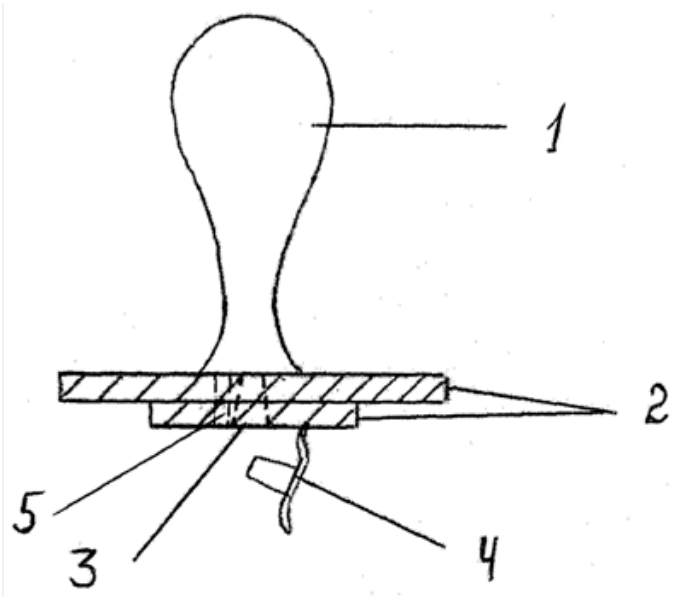


Рис. 3. Модель 3 предлагаемой соски

Соска для дозированной подачи лекарственного средства используется следующим образом. С помощью стандартного стерильного шприца типа Люера жидкое лекарствен-

ное средство дозированно вводят через открытый впускной клапан внутрь соска́, после чего, клапан закрывают заглушкой до непосредственного применения устройства. Размер и форма соска́ соответствуют возрасту младенца. В момент использования клапан открывают, и соску помещают в рот младенцу. За счет всасывающего действия младенца лекарственное средство через поры определенного размера попадает в его организм. Размер пор соска́ определяет скорость и длительность поступления в организм лекарственного средства.

Таким образом, предлагаемое устройство – пероральная фармакотерапевтическая система в виде соски для введения лекарственного средства младенцу через рот – позволяет использовать ее для обеспечения длительного фармакотерапевтического воздействия на организм ребенка.

Резюме.

В результате проделанной работы впервые были предложены три модели изделий медицинского назначения – сосок, предназначенных для дозированного введения лекарственных средств с жидкой дисперсионной средой грудным детям через рот [6-8]. До настоящего времени данная проблема существовала и оставалась нерешенной. Перед технологами фармацевтических производств стоит следующая задача – необходимость разработки спектра целевых детских лекарственных форм, должным образом корригированных по вкусу и запаху.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., государственный контракт № П865 от 25 мая 2010 г «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Донецкова, А. То, что доктор прописал... Даем лекарство грудничку. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.7ya.ru/article/To-chto-doktor-propisal-Daem-lekarstvo-grudnichku/
2. Введение лекарственных средств через рот. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vitaminov.net/rus-nurse_guide-pediatrics_especially-child_medicaments-10917.html
3. Соска антивирусная «доктор свет»: пат. 63690 Рос. Федерация: МПК7 A61N5/06 / Г.И. Дьяконов, А.Л. Бочкарев; патентообладатель Закрытое акционерное общество «Доктор Свет» – № 2007104386/22, заявл. 06.02.2007; Опубл. 10.06.2007. – Бюл. № 16.
4. Соска: пат. 33318 Рос. Федерация: МПК7 A61J17/00, A23G3/00 В.И. Федько; патентообладатель В.И. Федько. – № 2003115228/20, заявл. 26.05.2003; Опубл. 20.10.2003.
5. Соска для подачи лекарственного препарата: заявка на пат. 98116816 Рос. Федерация: МПК7 B29D11/02, G02B1/04/ Ван Дер Мерве Мариус; заявитель Харвилл Индастриз (ПТИ) Лтд. – № 98116816/14, заявл. 07.09.1998; Опубл. 27.06.2000.
6. Соска для дозированной подачи лекарственного средства: пат. 84712 Рос. Федерация: МПК7 A61N5/06/ О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, М.В. Покровский [и др.]; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный университет». – № 2009107914/22, заявл. 05.03.2009; Опубл. 20.07.2009. – Бюл. № 20.
7. Пероральная фармакотерапевтическая система для детей младшего возраста: пат. 87913 Рос. Федерация: МПК7 A61J11/00/ О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, М.В. Покровский [и др.]; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный университет». – № 2009113744/22, заявл. 13.04.2009; Опубл. 27.10.2009. – Бюл. № 30.
8. Соска одноразовая для перорального введения лекарственного средства: пат. 87625 Рос. Федерация: МПК7 A61J17/00, A61J7/00 / О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилякова [и др.]; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный университет». – № 2009125262/22, заявл. 01.07.2009; Опубл. 20.10.2009. – Бюл. № 29.

MODELLING NIPPLE FOR METERED-DOSE ORAL ADMINISTRATION OF LIQUID MEDICINAL AGENTS FOR INFANTS

O.O. NOVIKOV, E.T. ZHILYAKOVA
M.Yu. NOVIKOVA

Belgorod National Research University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents the results of the development of devices that allow doses administered medications of infants .

Key words: infants, metered-dose oral administration, liquid medicinal agents.

УДК 617.7

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ КРЕПЛЕНИЯ ЦИФРОВОЙ ФОТОКАМЕРЫ НА ЩЕЛЕВОЙ ЛАМПЕ

О.О. НОВИКОВ, В.А. САВВИН
Е.Т. ЖИЛЯКОВА, М.Ю. НОВИКОВА
М.В. ПОКРОВСКИЙ, Д.А. ФАДЕЕВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье представленыт результаты разработки переходника для крепления на щелевых лампах цифровых фотокамер различных типов и марок

Ключевые слова: щелевая лампа, адаптер, цифровая камера.

Введение.

Для установки цифровой фотокамеры на щелевую лампу требуется применить в схеме лампы светоделительный блок (как в операционном микроскопе) и оптико-механический адаптер, установленный между одним из каналов светоделительного блока и цифровой фотокамерой [1].

Адаптер обеспечивает отображение поля изображения на светоприемнике цифровой фотокамеры с разными масштабами в зависимости от выбранного фокусного расстояния ее объектива. В частности, регулируя оптическое увеличение на фотоаппарате, можно добиться того, что круглое поле зрения, наблюдаемое в окуляры щелевой лампы, будет полностью вписано по меньшей из сторон прямоугольника кадра. Если требуется, то значение оптического увеличения может быть изменено в бóльшую сторону.

Для примера авторами [1] приведен вариант на старой цейссовской модели RSL-110 (рис. 1).

Рис. 1. Модель щелевой лампы с фотокамерой RSL-110

Предлагаемая разработка в свою очередь относится к медицинским приборам и предназначена для универсального соединения цифровых фотокамер с щелевой офтальмологической лампой.

Основная часть.

Известен оптико-механический адаптер к щелевой офтальмологической лампе, снабженный резьбой для крепления цифровых фотокамер типа NIKON COOLPIX 4500, которые сейчас уже сняты с производства, или CANON PowerShot A-95, также снабженных соответствующей резьбой [1]. Недостатком данного устройства является резьбовое соединение, совместимое с ограниченным количеством фотокамер, т. к. существуют требования к цифровым фотокамерам, применяемым для съемки посредством щелевых ламп, в т. ч. цифровая фотокамера должна иметь резьбу на объективе для жесткого соединения с оптико-механическим адаптером, а через него – с самой щелевой лампой.

Задачей предлагаемой разработки явилось создание переходника, позволяющего присоединить к щелевой лампе большое количество фотокамер различных типов и марок (рис. 2).

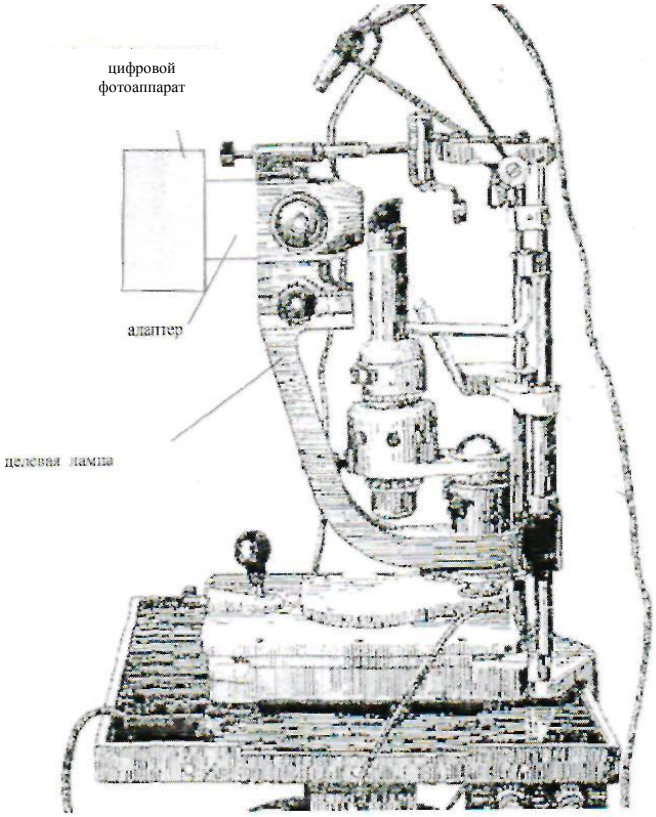


Рис. 2. Щелевая лампа [1]

Для решения поставленной задачи предлагается использовать переходник (рис. 3), имеющий с одной стороны резьбовое соединение 1, соответствующее по диаметру и шагу резьбовому соединению серийного адаптера, а с другой стороны – эластичное вакуумное соединение 2, обеспечивающее примыкание к корпусу большинства существующих фотокамер.

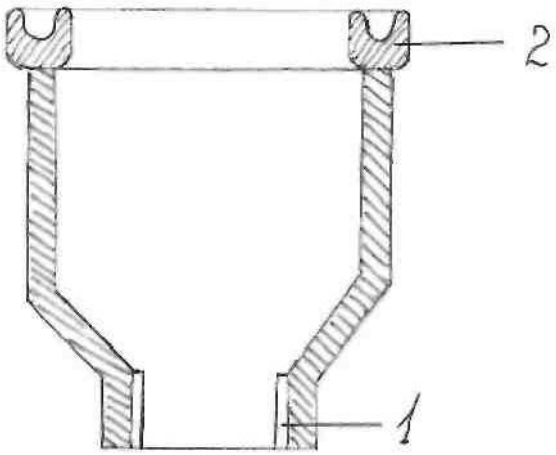


Рис. 3. Предлагаемый адаптер-переходник

Устройство функционирует следующим образом. С помощью резьбового соединения 1 оно присоединяется к серийному оптико-механическому адаптеру щелевой лампы. Через вакуумное соединение 2 к нему герметично присоединяется цифровая фотокамера. При этом, в отличие от существующего резьбового варианта, соединение с

фотокамерой происходит по гладкой части ее корпуса вокруг объектива, а не на самом объективе, что позволяет присоединять к щелевой лампе, в том числе, фотокамеры с выдвигающимся объективом.

Таким образом, предлагаемое устройство позволяет присоединить к щелевой лампе большое количество фотокамер различных типов и марок [2].

Литература

1. Медицинское оборудование / ТВ-камера высокого разрешения для операционных микроскопов. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.zenit-npk.ru/fcatalog/info/90

2. Переходник для крепления цифровой фотокамеры на щелевой лампе: пат. 104047 Рос. Федерация: МПК7 A61B3/00/ О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова [и др.]; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный университет». – № 2010141638/14, заявл. 11.10.2010; Опубл. 10.05.2011. – Бюл. № 13.

DEVELOPMENT OF THE DEVICE FOR FIXING THE DIGITAL CAMERAS AT A SLIT LAMP

O.O. NOVIKOV, V.A. SAVVIN
E.T. ZHILYAKOVA, M.Yu. NOVIKOVA
M. V. POKROVSKIY, D.A. FADEEVA

Belgorod National Research University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents results of development of an adapter for mounting digital cameras of various types and grades on a slit lamp.

Key words: slit lamp, adapter, digital camera

УДК 615.835.56

РАЗРАБОТКА КАПИЛЛЯРНОГО НАЗАЛЬНОГО ИНГАЛЯТОРА

О.О. НОВИКОВ, М.Ю. НОВИКОВА
Е.Т. ЖИЛЯКОВА, Е.Ю. ТИМОШЕНКО
В.И. КОЧКАРОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Разработан капиллярный назальный ингалятор, который может быть использован при лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей с помощью спиртовых и масляных растворов, исключает попадание на слизистые покровы верхних дыхательных путей жидкости для ингаляций, способной вызывать ожог слизистых покровов.

Ключевые слова: назальный ингалятор.

Введение.

Искусственная ингаляция предполагает использование специальных аппаратов, с помощью которых лекарственные вещества вводятся в организм человека. Такой способ считается физиологичным, он не травмирует целостность тканей и оказывает быстрое действие на больного человека. Приборы для ингаляции удобны в применении и позволяют проводить ингаляцию в домашних условиях, что очень упрощает лечение [1].

В настоящее время для ингаляций применяется несколько конструкций ингаляторов, принцип действия которых заключается в использовании водяного пара и лечебных лекарственных смесей, включающих в основном настои лекарственных трав, эфирные масла, глицерин, натрий гидрокарбонат [2].

Применяются также ингаляторы индивидуального пользования типа Махольда, где используются растворы эфирных масел в этиловом спирте. Он представляет собой стеклянный сосуд, формой напоминающий курительную трубку, но имеющий более загнутую кверху нижнюю часть. Эта нижняя часть представляет собой резервуар, в который обычно помещают один грамм (пробирка) эфирного масла или смеси. Для заправки ингалятора достаточно к его открытой нижней части прикоснуться мениском (краем) пробирки. Чтобы не выливать после одного употребления оставшееся масло, оба открытых конца ингалятора можно закрыть пробочками от пробирок с маслами — их диаметры совпадают. К ингалятору прилагается насадка, позволяющая производить лечение через нос. Ингалятор применяют при всех видах заболеваний носа, гортани, легких, бронхов и при астматических состояниях. Снимает головную боль, стабилизирует работу сердечно-сосудистой и нервной систем, активизирует защитные функции организма, снижает воздействие стресса [2].

Предлагаемая разработка в свою очередь относится к медицинским приборам и предназначена для лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей с помощью спиртовых и масляных растворов.

Основная часть.

Известен ингалятор системы Махольда, который состоит из корпуса, изготовленного из медицинского стекла, обработанного серебром, мундштука, насадки, резиновой манжетки и предназначен для ингаляций эфирными маслами и спиртовыми настойками лекарственных растений [3]. Недостатком данного ингалятора является возможность попадания в нос или рот жидкости для ингаляций т. к. пары формируются за счет протягиваемого через жидкость воздуха на вдохе. Большинство используемых в данном типе ингаляторов жидкостей могут вызывать ожог слизистых покровов.

Известен назальный ингалятор, содержащий корпус с выходным отверстием и отверстием для ввода воздуха, камеру, образующую резервуар для жидкости и средства подачи жидкости из резервуара к элементу для вывода жидкости, а также средства создания электрического поля, вызывающего распыление жидкости, выходящей из средства подачи жидкости, вследствие протекания воздушного потока через контур воздушного потока для получения потока электрически заряженного распыленного вещества,

проходящего из выходного отверстия корпуса в носовые ходы [4]. Недостатком данного назального ингалятора является сложность конструкции и изготовления, значительные неудобства в пользовании устройством, а также возможность попадания в нос или рот жидкости для ингаляций, что способно вызывать ожог слизистых покровов.

Задачей предлагаемой разработки явилось создание капиллярного назального ингалятора, обладающего простотой конструкции и изготовления, малогабаритностью и удобством в использовании, исключающего попадание на слизистые покровы верхних дыхательных путей жидкости для ингаляций.

Поставленная задача решилась с помощью предлагаемого капиллярного назального ингалятора, включающего корпус с выходным отверстием, резервуар для жидкости, средства подачи жидкости из резервуара к элементу для вывода жидкости, причем выходное отверстие выполнено в виде адаптеров для носа, а средства подачи жидкости из резервуара к элементу для вывода жидкости выполнены в виде капилляров, расположенных внутри адаптеров.

Отличительными признаками предлагаемой полезной модели является то, что:

– выходной элемент выполнен в виде адаптеров для носа;

– элемент для вывода жидкости из резервуара выполнен в виде капилляров, расположенных внутри адаптеров;

– корпус выполнен таким образом, чтобы обеспечить создание разряженного воздушного потока при вдыхании пользователя через адаптеры;

– корпус содержит соответствующий выходной элемент для каждой полости носа пользователя.

Все вышеперечисленные признаки обеспечивают получение лекарственного облака, исключающего попадание на слизистые покровы верхних дыхательных путей жидкости для ингаляций, так как воздух, поступая вокруг адаптеров, неприлегающих к крыльям носа, при вдохе создает разряжение на концах адаптеров. За счет этого частицы жидкости отрываются с кончиков капилляров и попадают в воздушный поток, а затем в верхние дыхательные пути.

Предлагаемый назальный ингалятор состоит из стеклянного или полимерного корпуса 1 с жидкостью для ингаляций, который включает в себя адаптеры для носа 2 с капиллярами 3, горловину для залива-слива жидкости с пробкой 4 (рис. 1).

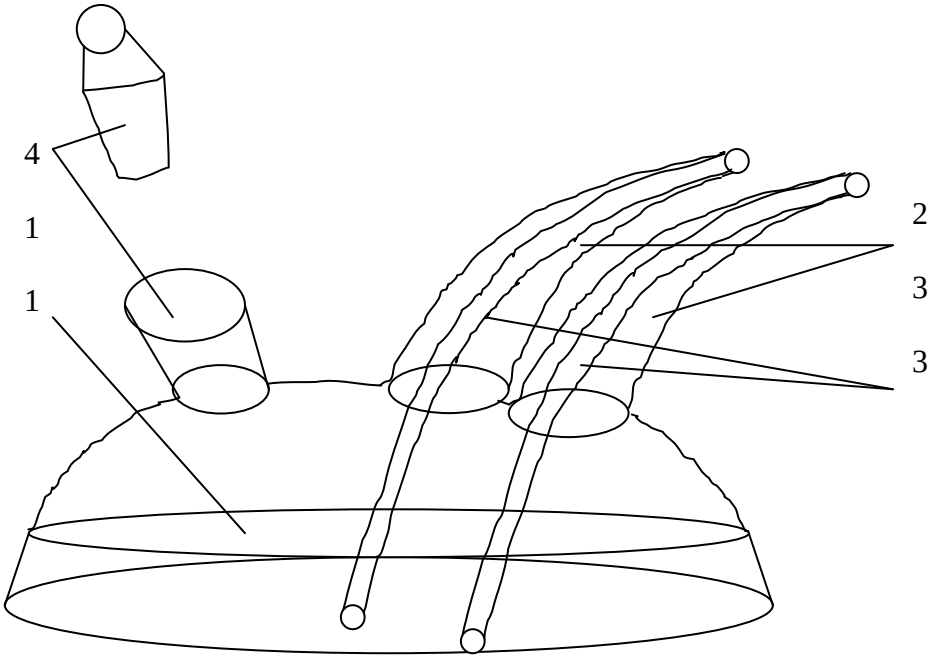


Рис. 1. Внешний вид назального ингалятора

Ингалятор работает следующим образом.

Для создания паров жидкости для ингаляции адаптеры 2 помещаются в полости носа, и производится вдох. Т. к. адаптеры не прилегают к крыльям носа, вдыхаемый воздух поступает вокруг адаптеров. При этом за счет создаваемого воздушным потоком разряжения частицы жидкости отрываются с кончиков капилляров и попадают в воздушный поток (рис. 2).

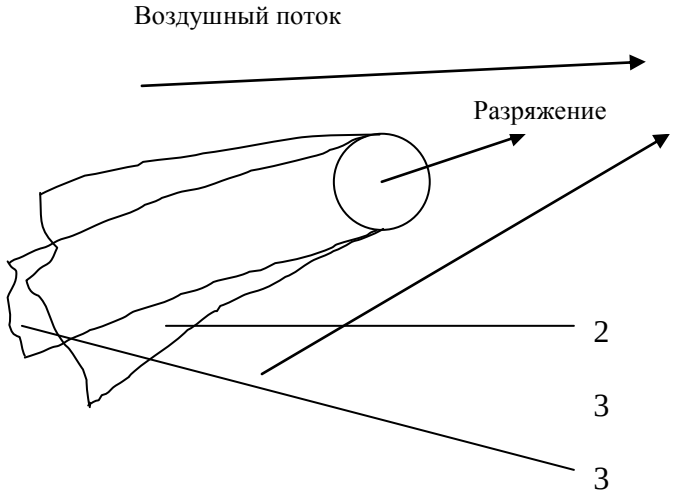


Рис. 2. Принцип получения лекарственного облака

Предлагаемый ингалятор адаптирован для домашнего использования. Является удобным для использования не только в семье, но также и в медицинских организациях, он пригоден для использования всеми категориями пациентов, легко может дезинфицироваться. Конструкция ингалятора допускает возможность подогрева жидкости для ингаляций путем помещения ингалятора в водяную баню. Ингалятор может также применяться для ароматотерапии.

Таким образом, предлагаемое устройство позволяет использовать капиллярный назальный ингалятор при лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей с помощью спиртовых и масляных растворов, исключает попадание на слизистые покровы верхних дыхательных путей жидкости для ингаляций, способной вызывать ожог слизистых покровов. Ингалятор является удобным для применения в домашних условиях и медицинских учреждениях, пригоден для использования всеми категориями пациентов, легко дезинфицируется. Конструкция ингалятора допускает возможность подогрева жидкости для ингаляций путем помещения ингалятора в водяную баню. Ингалятор может также применяться для ароматотерапии [5].

Литература

1. Крутова, С. Ингаляция в домашних условиях [Электронный ресурс] / С.Крутова. – Режим доступа: http://www.justlady.ru/health/4245.

2. Применение эфирных масел для ингаляций. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.medn.ru/statyi/Primenenieefirnyxmaseldly.html.

3. Интернет-магазин www.DiabeticLife.ru

4. Назальный ингалятор: заявка на пат. 2001120381 Рос. Федерация: МПК7 А61М15/00/ Коффи Рональд Алан , Пирре Аластэр Брюс, Дэвис Дэвид Невил (GB); заявитель Электросолс лтд. – № 2001120381/14, заявл. 17.12.1999; Опубл. 2003.05.10.

5. Капиллярный назальный ингалятор: пат. 64514 Рос. Федерация: МПК7 А61М 15/00 / О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилякова [и др.]; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный университет». – № 2006139267/22; заявл. 07.11.2006; Опубл. 10.07.2007. – Бюл. № 19.

DEVELOPMENT OF CAPILLARY NASAL INHALERS

O.O. NOVIKOV, M.Yu. NOVIKOVA
E.T. ZHILYAKOVA, E.Yu. TIMOSHENKO
V.I. KOCHKAROV

Belgorod National Research University

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The paper presents the results of development of nasal inhalers which can be used for treatment and prevention of respiratory diseases using spirit and oil solutions. It excludes the ingress of the inhalant liquid on the mucous covers of the top respiratory ways, that can cause its burn.

Key words: nasal inhalers.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абизов Е.А. – докторант ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Абрамович Р.А. – кандидат фармацевтических наук, директор Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) РУДН

Автина Н.В. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»

Айрапетова А.Ю. – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии

Акопова В.В. – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Аюпова Г.В. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Бадальян З.В. – старший преподаватель кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела Северо-Осетинского государственного университета им. К. Хетагурова

Батырова Е.Д. – соискатель кафедры фармации ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Безменова М.Д. – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Бирюкова А.С. – аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации и фармакотерапии ФДПО Рязанского государственного медицинского университета

Будко Е.В. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета

Бубенчикова В.Н. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета

Буравлева С.В. – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Воробьев А.Н. – кандидат фармацевтических наук, главный технолог Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) РУДН

Габрук Н.Г. – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей химии НИУ «БелГУ»

Галимова Д.Ф. – аспирант кафедры фармации ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

ГаркавцеваО.А. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Георгиянц В.А. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Голивец Т.П. – Кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии ИПМО НИУ «БелГУ»

Горбачева Л.А. – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры органической и аналитической химии Юго-Западного государственного университета

Гузев Е.К. – химик-аналитик контрольно-аналитической лаборатории отдела контроля качества ЗАО «Ретиноиды»

Гузев К.С. – доктор фармацевтических наук, ведущий специалист отдела обеспечения качества ЗАО «Ретиноиды»

Даниленко Л.М. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Данькевич О.С. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г.Харьков

Демченко А.М. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий лабораторией органического синтеза Института фармакологии и токсикологии АМН Украины

Доан Хоанг Жанг – аспирант кафедры биотехнологии и микробиологии НИУ «БелГУ»

Елагина И.А. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии ФПКМР РУДН

Ельцова Н.О. – аспирант кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета

Жидкова Ю.Ю. – ассистент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Жилякова Е.Т. – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»

Иксанова Г.Р. – кандидат медицинских наук, зав. кафедрой фармации ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Казакова В.С. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Катаев В.А. – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой послевузовской подготовки провизоров ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Коваленко Б.С. – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»

Колесников Д.А. – ассистент кафедры физики НИУ «БелГУ»

Компанцев Д.В. – кандидат фармацевтических наук, директор ООО НПП «Демиург», г.Пятигорск

Компанцева Е.В. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Конопля А.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии Курского государственного медицинского университета

Корочинский А.В. – главный технолог ООО «Витаукт-пром», г. Майкоп

Кочкаров В.И. – доктор биологических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Куль И.Я. – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Латыпова Г.М. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Ле Ван Тхуан – магистрант 2-го года биолого-химического факультета НИУ «БелГУ»

Макарова Л.М. – кандидат фарм. наук, доцент кафедры фармакологии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Морозов В.А. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела Северо-Осетинского государственного университета им. К.Л. Хетагурова

Морозов Ю.А.	–	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела Северо-Осетинского государственного университета им. К.Л. Хетагурова
Морозова Е.В.	–	кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармация Северо-Осетинской государственной медицинской академии
Мыкоц Л.П.	–	кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой физической и коллоидной химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Надеждин С.В.	–	кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии и физиологии живых организмов НИУ «БелГУ»
Ноздрин К.В.	–	кандидат фармацевтических наук, первый заместитель директора ЗАО «Ретиноиды».
		ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Новиков О.О.	–	доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»
Новикова М.Ю.	–	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»
Огурцов Ю.А.	–	кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии и биологии Пятигорская государственная фармацевтическая академия
Олейникова И.И.	–	кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии НИУ «БелГУ»
Пеньевская Н.А.	–	доктор медицинских наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»
Писарев Д.И.	–	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»
Погорелый В.Е.	–	доктор биологических наук, профессор кафедры факмакологии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Попов Н.Н.	–	студент фармацевтического факультета НИУ «БелГУ»
Покровский М.В.	–	доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО НИУ «БелГУ»
Посохова В.Ф.	–	кандидат химических наук, начальник центральной заводской лаборатории, ЗАО «ВладМиВа»
Привалов И.М.	–	кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры информатики и информационных технологий ФГБОУ ВПО «Пятигорский государственный гуманитарно-технологический университет»
Рыжкова Т.А.	–	аспирант НИУ «БелГУ»
Саввин В.А.	–	аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»
Савенко И.А.	–	кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры клинической фармакологии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Саидов Н.Б.	–	кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии и биологии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Сафонов А.А.	–	ученик 10 класса МБОУ лицея № 6, г. Курск
Сафонова И.А.	–	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета

Сергиенко А.В. – профессор, доктор биологических наук, профессор кафедры клинической фармакологии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Синицына Н.И. – кандидат фармацевтических наук, профконсультант Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) РУДН

Сорокопудов В.Н. – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Сорокопудова О.А. – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биотехнологии и микробиологии НИУ «БелГУ»

Старчак Ю.А. – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры общей и фармацевтической химии Орловского государственного университета

Степанова Э.Ф. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава»

Темирбулатова А.М. – кандидат фармацевтических наук кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии

Тимошенко Е.Ю. – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»

Ткачева А.С. – студент фармацевтического факультета НИУ «БелГУ»

Тохтарь В.К. – доктор биологических наук, с.н.с., директор ботанического сада НИУ «БелГУ»

Тохтарь Л.А. – кандидат биологических наук, научный сотрудник Ботанического сада НИУ «БелГУ»

Фадеева Д.А. – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Фатьянов А.А. – студент 2 курса биотехнологического факультета Курского государственного медицинского университета

Федотова А.А. – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармации ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Фёдорова М.З. – доктор биологических наук, профессор, Зав. кафедрой анатомии и физиологии живых организмов НИУ «БелГУ»

Хабаров А.А. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета

Чуев В.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии НИУ «БелГУ»

Шатерникова В.А. – лаборант кафедры «Медико-технических систем» НИУ «БелГУ»

Шестопалова Н.Н. – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»

Шутеева Т.А. – бакалавр биолого-химического факультета НИУ «БелГУ»

Щулькин А.В. – аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации и фармакотерапии ФДПО Рязанского государственного медицинского университета

Ядловский О.Я. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института фармакологии и токсикологии АМН Украины

Якушева Е.Н. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации и фармакотерапии ФДПО Рязанского государственного медицинского университета

Чахирова А.А. – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии

Янченко В.Я. – кандидат фармацевтических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории органического синтеза Института фармакологии и токсикологии АМН Украины

Ярных Т.Г. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств Национального фармацевтического университета, Украина

Яцюк В.Я. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

1) УДК научной статьи;
2) аннотация статьи (не более 1200 знаков);
3) ключевые слова;
4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны);

на русском и английском языках

5) внешняя рецензия доктора наук;
6) текст статьи;
7) ссылки.

на русском языке

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры станицы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.

2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **11 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **10 пт)**.

3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.

4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.

5. Объем статей: до **8 страниц.**

6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверен-

ная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в одном экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным, не публикованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»—«меньше» (p>0,05), «±» (0,3±7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998-2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.

Приложение 1. **Оформление статьи**

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ[1]
Л.Н. ПЕТРОВ[2]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две большие категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса, и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипопротеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV[1]
L.N. PETROV[2]

[1] Belgorod National Research University

[2] Municipal hospital №2, Belgorod

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Васильевич кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ «БелГУ»
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44

Приложение 2. **Оформление таблиц**

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру вверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг., баллы

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. **Оформление графических объектов**

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

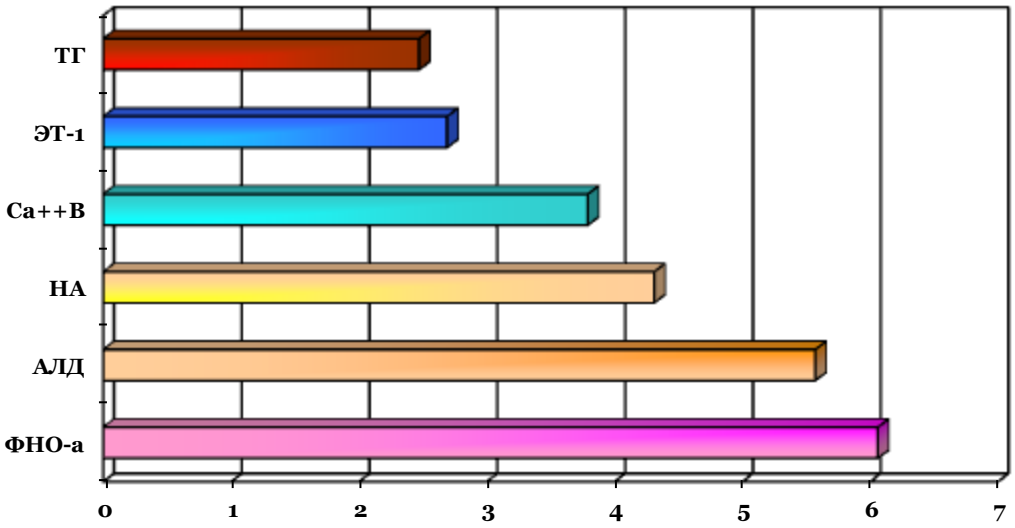


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

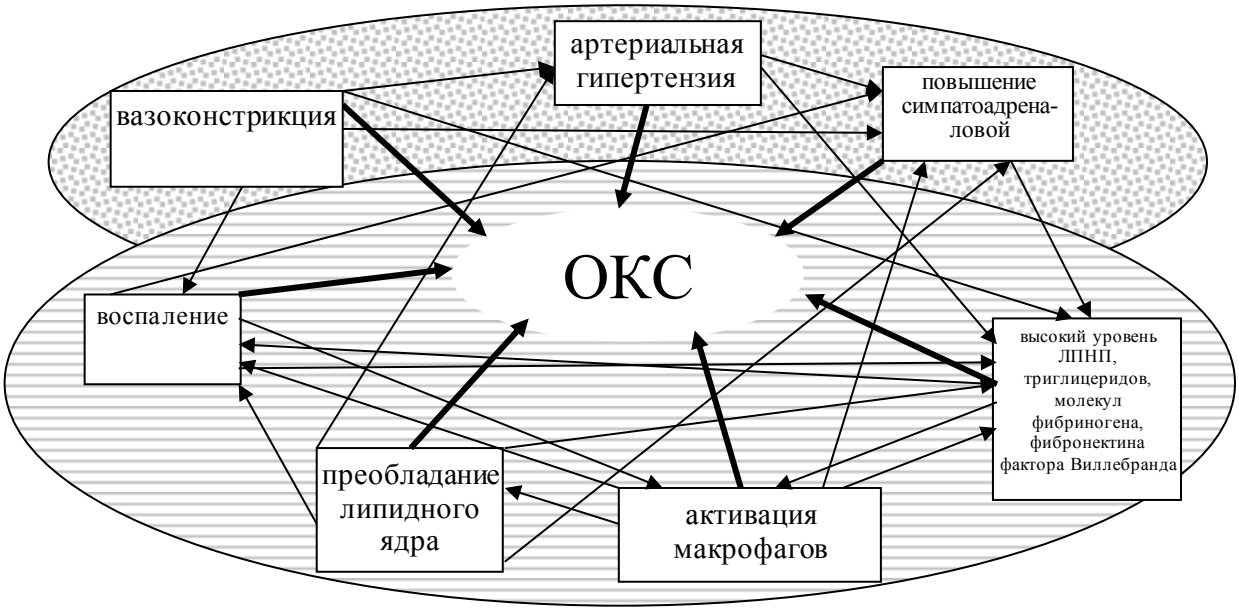


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.