

№ 22 (93) 2010

Выпуск 12/2

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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**

**Учредитель:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный университет»

**Издатель:**

Белгородский государственный университет.  
Издательство 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

**Дятченко Л.Я.**

ректор Белгородского государственного университета, доктор социологических наук, профессор

Зам. главного редактора

**Пересыткин А.П.**

проректор по научной работе Белгородского государственного университета, кандидат педагогических наук

Ответственные секретари

**Московкин В.М.**

доктор географических наук, профессор кафедры мировой экономики Белгородского государственного университета

**Боруха С.Ю.**

доцент кафедры педагогики Белгородского государственного университета, кандидат педагогических наук

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Председатель редколлегии

**Дятченко Л.Я.**

ректор Белгородского государственного университета, доктор социологических наук, профессор

Главный редактор

**Ефремова О.А.**

доктор медицинских наук, профессор (Белгородский государственный университет)

Заместитель главного редактора

**Должиков А.А.**

доктор медицинских наук, профессор (Белгородский государственный университет)

Ответственный секретарь

**Лебедева О.П.**

кандидат медицинских наук, доцент (Белгородский государственный университет)

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ**

**Белгородского государственного университета**

**Медицина Фармация**

**Belgorod State University**

**Scientific bulletin**

**Medicine Pharmacy**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ**

Использование полимерных основ в мазях для лечения и профилактики патологии «диабетическая стопа» (обзор). **М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, В.Ф. Дзюба, Е.В. Морозова 5**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

Изучение острой и хронической токсичности растворов декстранов, полученных из супрамикроструктурированной субстанции.

**В.И. Кочкаров, О.О. Новиков, Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова, Л.М. Даниленко, М.В. Покровский 10**

Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондicionировании.

**Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова 15**

Фармакотерапевтическая эффективность растений рода фиалка при лечении стафилококковой пневмонии.

**М.В. Покровский, Р.А. Бубенчиков 19**

Исследование некоторых фармакокинетических показателей лекарственного средства Радевит®актив.

**К.С. Гузев, С.А. Жучков, В.Г. Никитин 23**

Изучение капилляроукрепляющего действия геля с экстрактом лабазника вязолистного.

**И. В. Жилина, Э.Ф. Степанова, Ю.А. Огурцов, Г.А. Голова 29**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ**

Разработка состава модельной смеси для получения препарата с гипохолестеринемическим действием.

**Е.Ю. Тимошенко, Д.И. Писарев, О.В. Воронкова 32**

Разработка и исследование суббукального липосомального геля с инсулином.

**М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Е.Т. Жилякова 36**

Исследования по разработке суппозиториев для лечения вагинального кандидоза.

**Т.А. Панкрушева, Т.В. Автина, М.В. Покровский, О.А. Медведева 40**

Изучение физико-химических свойств супрамикроструктурированного поливинилового спирта.

**Е.Т. Жилякова, О.О. Новиков, М.А. Халикова, Н.Н. Попов, Н.Н. Сабельникова, Л.М. Даниленко 47**

Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия.

**З.Д. Хаджиева, Е.А. Теунова 52**

Технология пенных ванн для использования в бальнеологической практике.

**З.Д. Хаджиева, З.Б. Тигиева 55**

Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олеогеля.

**З.Д. Хаджиева, И.Н. Зилфикаров, Е.А. Теунова 58**

Оценка конкурентоспособности ванн, получаемых на основе гранул, при их использовании в санаторно-курортном лечении.

**З.Д. Хаджиева, З.Б. Тигиева 62**

Разработка технологии и биофармацевтическое исследование суппозиториев, содержащих ацетилсалициловую кислоту и дипиридамол.

**Т.Н. Глижова, Э.Ф. Степанова 65**

Выбор оптимальной технологии для масляного экстракта тамбуканских пелоидов.

**Х.Г. Карагулов, А.М. Темирбулатова, Э.Ф. Степанова 68**

#### Члены редколлегии

##### **Григоренко А.П.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Жернакова Н.И.**

кандидат медицинских наук, доцент  
(Белгородский государственный университет)

##### **Куликовский В.Ф.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Луценко В.Д.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Новиков О.О.**

доктор фармацевтических наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Орлова В.С.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Павлова Т.В.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Парфенов И.П.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Пахомов С.П.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Процаев К.И.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Пятакович Ф.А.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Романова Т.А.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Стицак И.В.**

доктор фармацевтических наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Трифонов Б.В.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Чебранова Ж.Ю.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Чурносов М.И.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

##### **Шапошников А.А.**

доктор биологических наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

Редактор *Е.В. Петрунова*

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

Подписано в печать 10.12.2010

Формат 60×84/8

Гарнитура Georgia, Impact

Усл. п. л. 19,99

Тираж 1000 экз.

Заказ 240

Подписные индексы в каталоге агентства

«Роспечать» – 81468,

в объединенном каталоге

«Пресса России» – 39723

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован  
в издательстве Белгородского государственного  
университета

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Исследование поверхности и морфологии мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственного препарата к тканям глаза. *Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, В.В. Аكوпова, Н.Н. Попов, И.Ю. Гончаров, А.В. Бондарев* 73

Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы. *М.А. Халикова, Д.А. Фадеева, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, О.А. Кузьмичева, М.Г. Ковалева* 77

«Нанофлюор» – биоактивный фторирующий лак нового тысячелетия. *В.Ф. Посохова, В.П. Чуев, Л.Л. Гапочкина, Л.А. Лягина, А.А. Бузов, С.Н. Гонтарев* 81

Исследование физико-химических показателей растворов гидроксипропилметилцеллюлозы. *М.А. Халикова, Д.А. Фадеева, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, О.А. Кузьмичева, Д.В. Придачина* 86

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Разработка методов контроля качества лоратадина. *О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, Н.Н. Сабельникова, Г.В. Васильев, Т.С. Полухина, М.Ю. Новикова* 89

Исследование стехиометрии комплекса карнозин-Сu [II] и его использование в количественном определении карнозина. *Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, Л.М. Даниленко, М.Ю. Чайкина* 94

Применение прямой ацидиметрии для количественного определения карнозина. *Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, В.И. Кочкаров, М.Ю. Третьяков* 98

Стандартизация новой детской лекарственной формы для лечения аллергии – гранул с лоратадином. *Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, Н.Н. Сабельникова, Д.И. Писарев, П.А. Мясникова, О.С. Богачева* 101

#### ФИТОХИМИЯ

Хроматографическое изучение состава жирного масла семян энотеры двулетней. *О.О. Новиков, Д.И. Писарев, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, В.К. Тохтарь, С.А. Литвинова* 106

Создание оптимальной фитокомпозиции для вспомогательной терапии острых респираторных заболеваний. *Е.Ю. Тимошенко, Д.И. Писарев, Ю.В. Куликова, О.А. Кузьмичева, В.С. Казакова* 110

Разработка метода количественного определения моносахаров в плодах черёмухи поздней – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh. *Д.И. Писарев, О.О. Новиков, М.Д. Безменова, Е.А. Томчаковская, В.Н. Сорокопудов* 114

Разработка экспресс-метода определения каротиноидов в сырье растительного происхождения. *Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Т.А. Романова* 119

Химическое изучение биологически активных полифенолов некоторых сортов рябины обыкновенной – *Sorbus aucuparia*. *Д.И. Писарев, О.О. Новиков, В.Н. Сорокопудов, М.А. Халикова, Е.Т. Жилиякова, О.В. Огнева* 123

Разработка и технологические исследования ректальной противогеморроидальной мази с фитокомпозицией. *М.А. Барсегян, С.Б. Евсеева, Э.Ф. Степанова* 129

Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта *З.Д. Хаджиева, И.Н. Зилфикаров, И.С. Крахмалев* 133

Электронная база данных по дикорастущим лекарственным растениям Белгородской области. *Н.Н. Нетребенко, В.Н. Сорокопудов, О.А. Сорокопудова, С.А. Бакиштов, О.В. Огнева, Е.В. Гаврюшенко* 137

Фитохимическое исследование и разработка технологии жидкого экстракта из листьев лимонника китайского. *А.М. Темирбулатова, Э.Ф. Степанова, В.А. Садоян, С.В. Клочков* 141

Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве манжетки обыкновенной *Alchemilla vulgaris* L.s.l. *Ж.С. Лесовая, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Т.А. Романова* 145

Разработка методики стандартизации травы репешка обыкновенного *Agrimonia eupatoria* по флавоноидам. *Ж.С. Лесовая, Д.И. Писарев, О.О. Новиков* 150

Изучение черёмухи поздней – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh. Как перспективного источника биологически активных полифенолов. *Д.И. Писарев, О.О. Новиков, М.Д. Безменова, Е.А. Томчаковская, В.Н. Сорокопудов, Н.Н. Нетребенко, М.А. Халикова, Н.В. Автина* 155

Сведения об авторах 162

Информация для авторов 166

**№ 22 (93) 2010**  
**Issue 12/2**

**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**

**Founder:**

State educational establishment of higher professional education "Belgorod State University"

**Publisher:**

Belgorod State University  
BSU Publishing house

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**

Chief editor

**Djatchenko L.J.**

Rector of Belgorod State University,  
doctor of Sociological sciences, professor

Deputy of chief editor

**Peresyphkin A.P.**

Vice-rector for scientific research of Belgorod state university, kandidat of pedagogical sciences

Assistant Editor

**Moskovkin V.M.**

Doctor of geographical sciences, professor of world economy department Belgorod State University

**Borukha S.Yu.**

Associate professor of Pedagogics department of Belgorod State University, candidate of pedagogical sciences

**EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES**

Chairman of editorial series

**Djatchenko L.J.**

Rector of Belgorod State University, doctor of sociological sciences, professor

Chief editor

**Efremova O.A.**

Doctor of Medicine,  
Professor (Belgorod State University)

Deputy of chief editor

**Dolzhikov A.A.**

Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

Responsible secretary

**Lebedeva O.P.**

Candidate of Medical Science  
(Belgorod State University)

Members of editorial board

**Grigorenko A.P.**

Doctor of of Medical Science, Professor  
(Belgorod State University)

**Zhernakova N.I.**

Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Kulikovskiy V.F.**

Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Belgorod State University**  
**Scientific bulletin**  
**Medicine Pharmacy**

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ**

**Белгородского государственного университета**

**Медицина Фармация**

**CONTENTS**

**REVIEW ARTICLE**

Use of polymeric bases in ointments for treatment and pathology preventive maintenance «diabetic foot» (review). **M.A. Ogaï, E.Ph. Stepanova, V.F. Dzjuba, E.V. Morozova 5**

**EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY**

Study of acute and chronic toxicity of solutions obtained from dextran csupramicrostructural substances. **B.I. Kochkarov, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, M.Yu. Novikova, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy 10**

Mitochondrial atf-dependet channels as a point of applications for distant prechditioning. **L.M.Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.E. Korolev, V.I. Kochkarov, T.A. Romanova, I.A. Tatarenkova 15**

Pharmacotherapeutic effectiveness of plant genus viola on staphylococcal pneumonia. **M.B. Pokrovski, R.A. Bubenichov 19**

Study of some pharmacokinetic parameters of drug radevit®active. **K.S. Guzev, S.A. Zhuchkov, V.G. Nikitin 23**

Study strengthens capillary gel with extract of filipendula ulmariae. **I.V. Zhilina, E. Ph. Stepanova, Y.A.Ogurcov, G.A. Golova 29**

**EXPERIMENTAL TECHNOLOGY**

Developing composition of model mixture for create drug with hypocholesteri-nemic action. **E.Yu. Timoshenko, D.I. Pisarev, O.V. Voronkova 32**

Engineering and research of subbukalic liposomal gel with insulin. **M.A.Ogaï, E.F. Stepanova, E.T. Zhiljakova 36**

Studies on the development of suppositories for the treatment of vaginal candi-diasis. **T.A. Pankrusheva, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskiy, O.A. Medvedeva 40**

Study of physical and chemical properties of supramicrostructured polyvinyl alcohol. **E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, M.A. Khalikova, N.N. Popov, N.N. Sabelnikova, L.M. Danilenko 47**

Study of the antimicrobe activity and the quantitative content of active sub-stances in fitoplasty anti-inflammatory action. **Z.D. Khadzhieva, E.A. Teunova 52**

Technology foam bath for use in the practice of spa-treatment. **Z.D. Khadzhieva, Z.B. Tigieva 55**

Determination of rheological indices and creation of the technological scheme of oleogel production. **Z.D. Khadzhieva, I.N. Zilfikarov, E.A. Teunova 58**

Evaluation of the competitive capacity of the granule-based baths during the sanatoria-and-spa treatment. **Z.D. Khadzhieva, Z.B. Tigieva 62**

Development of technology and biopharmaceutical studies suppository contain-ing acetylsalicylic acid and dipyridamole. **T.N. Glizhova, E.F. Stepanova 65**

Choosing the right technology for oil extracts tambukansky peloids. **X.G. Karagulov, A.M. Temirbulatova, E.F. Stepanova 68**

Study of the surface and the structure of soft contact lenses to the establishment of therapeutic ophthalmic drug delivery to the tissues of the eye. **E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, V.V. Akopova, N.N. Popov, I.Y. Goncharov, A.V. Bondarev 73**

**Lutsenko V.D.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Novikov O.O.**

Doctor of Pharmacy,  
Professor (Belgorod State University)

**Orlova V.S.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Pavlova T.V.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Parfenov I.P.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Pachomov S.P.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Proshchaev K.I.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Pjatakovich F.A.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Romanova T.A.**

Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Spichak I.V.**

Doctor of Pharmacy,  
Professor (Belgorod State University)

**Triphanov B.V.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Chephranova Z.Y.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Churnosov M.I.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Shaposhnikov A.A.**

Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

Editor *E.V. Petrunova*  
Dummy layout by *O.A. Efremova*,  
*N.A. Gaponenko*  
e-mail: *efremova.bgu@gmail.com*,  
*doctor\_ol@bk.ru*

Passed for printing 10.12.2010  
Format 60×84/8  
Typeface Georgia, Impact  
Printer's sheets 19,99  
Circulation 1000 copies  
Order 240

Subscription reference in Rospechat' agency  
catalogue – 81468.  
In joint catalogue Pressa Rossii – 39723

Dummy layout is replicated at Belgorod State  
University Publishing House  
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

Determination of technological parameters of hydroxypropylmethylcellulose.  
*M.A. Khalikova, D.A. Fadeeva, E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov,*  
*O.A. Kuzmicheva, M.G. Kovaleva* 77

«Nanoflyuor» – bioactive fluorinating lacquer the new millennium.  
*V.Ph. Posohova, V.P. Chuev, L.L. Gapochkina, L.A. Lyagina,*  
*A.A. Buzov, S.N. Gontarev* 81

Study of physical and chemical properties of solutions of  
hydroxypropylmethylcellulose. *M.A. Khalikova, D.A. Fadeeva,*  
*E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, O.A. Kuzmicheva,*  
*D.V. Pridachina* 86

**EXPERIMENTAL CHEMISTRY**

Elaboration of quality control methods of loratadine. *O.O. Novikov,*  
*E.T. Zhilyakova, N.N. Sabel'nikova, G.V. Vasil'ev, T.S. Polukhina,*  
*M.Yu. Novikova* 89

Investigation of carnosine- Cu (II) complex stehiometry and it's application  
in quantitative determination of carnosine. *D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova,*  
*O.O. Novikov, D.I. Pisarev, L.M. Danilenko, M.Yu. Chaikina* 94

Application of direct acidimetry for quantification of carnosine.  
*D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova, O.O. Novikov, D.I. Pisarev,*  
*V.I. Kochkarov, M.Yu. Tretyakov* 98

Standardization of new pediatric dosage forms for the treatment of allergy –  
granules with loratadine. *E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov,*  
*M.Yu. Novikova, N.N. Sabelnikova, D.I. Pisarev, P.A. Myasnikova,*  
*O.S. Bogacheva* 101

**PHYTOCHEMISTRY**

Chromatographic study of the composition of fatty seed oil primrose biennial.  
*O.O. Novikov, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, V.N. Sorokopudov,*  
*V.K. Tohtar, S.A. Litvinov* 106

Creating optimal phytochemical composition for auxiliary therapy acute respiratory  
disease. *E.Yu. Timoshenko, D.I. Pisarev, Yu.V. Kulikova,*  
*O.A. Kuzmicheva, V.S. Kazakova* 110

Develop a method for quantitative determination of monosaccharides  
in the fruit cherry late – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh. *D.I. Pisarev,*  
*O.O. Novikov, M.D. Bezmenova, E.A. Tomchakovskaya,*  
*V.N. Sorokopudov* 114

Development of rapid method for the determination of carotenoids  
in the raw materials of vegetable origin. *D.I. Pisarev, O.O. Novikov,*  
*T.A. Romanova* 119

Chemical study of biologically active polyphenols some varieties of mountain  
ash – *Sorbus aucuparia*. *D.I. Pisarev, O.O. Novikov, V.N. Sorokopudov,*  
*M.A. Khalikova, E.T. Zhilyakova, O.V. Ogneva* 123

Development and technological research of rectal ointment with complex herbal  
extract. *M.A. Barsegyan, S. B. Yevseyeva, E. Ph. Stepanova* 129

Selection of the optimum composition of the spray on the basis thick extract  
horofillipta and liquorice. *Z.D. Khadzhieva, I.N. Zilfikarov,*  
*I.S. Krakhmalev* 133

Electronic database on wild-growing herbs of the belgorod region.  
*N.N. Netrebenko, V.N. Sorokopudov, O.A. Sorokopudova,*  
*S.A. Bakshutov, O.V. Ogneva, E.V. Gavrjushenko* 137

Phytochemical research and technology development liquid extract from  
the leaves chinese magnolia vine. *A.M. Temirbulatova, E.F. Stepanova,*  
*V.A. Sadoyan, S.V. Klochkov* 141

Development of methods of quantitative determination of flavonoids  
in *Alchemilla vulgaris* lsl. *Zh. S. Lesovaya, D.I. Pisarev,*  
*O.O. Novikov* 145

Development of methods of standardization of herb of agrimonia eupatoria  
by flavonoids. *Zh. S. Lesovaya, D. I. Pisarev, O. O. Novikov,*  
*T.A. Romanova* 150

Study of the late prunus – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh. How to prospective  
source of biologically active polyphenols. *D.I. Pisarev, O.O. Novikov,*  
*M.D. Bezmenova, E.A. Tomchakovskaya, V.N. Sorokopudov,*  
*N.N. Netrebenko, M.A. Khalikova, N.V. Avtina* 155

Information about Authors 162

Information for Authors 166



## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.454.811.014.015

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ОСНОВ В МАЗЯХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИИ «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»

**М.А. Огай**<sup>1</sup>  
**З.Ф. Степанова**<sup>2</sup>  
**В.Ф. Дзюба**<sup>1</sup>  
**Е.В. Морозова**<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Воронежский  
государственный  
университет

<sup>2)</sup> Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия

<sup>3)</sup> Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия,  
г. Владикавказ

e-mail: marinfarm@yandex.ru

С технологической точки зрения лучшими основами для лечения гнойных инфицированных ран являются гидрофильные. Гидрофильные мазевые основы состоят из растворимых и набухающих в воде компонентов. К ним относятся растворы метилцеллюлозы 2%, 3%, 5-7%, раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы 4-7%, раствор коллагена 5%, разные комбинации полиэтиленоксидов и некоторые другие полимеры. Полиэтиленоксидная основа обладает высокой осмотической активностью, способствует отторжению некротических масс, очищает рану, впитывает раневое отделяемое. Интерес к полиэтиленоксидным гелям и разнообразное использование в медицинской практике объясняется их положительными свойствами, а именно: малой токсичностью, растворимостью в воде и других полярных растворителях, устойчивостью к действию света, температуры, влаги, малой чувствительностью при введении в их состав электролитов и изменении pH, не подвергаются микробной контаминации.

Ключевые слова: метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, коллаген, полиэтиленоксиды, полимеры.

При сахарном диабете повреждаются практически все системы организма. Однако наиболее драматические осложнения возникают со стороны нижних конечностей. Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата, которые представляют непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. Несмотря на достаточный объем информации по патогенезу, диагностике, методам лечения и профилактике осложненной сахарного диабета (СД), данные по частоте и исходу поражений нижних конечностей по-прежнему остаются неутешительными [1].

Вопрос о наиболее рациональном составе комплексного лечения диабетических язв и о целесообразности включения в него некоторых новых методик остается актуальным. Своевременное назначение необходимого препарата, полностью соответствующего фазе раневого процесса, способность подавить или предупредить реинфицирование раневой поверхности позволят ликвидировать острый гнойный процесс, сократить сроки лечения [2].

Применение местной терапии пока является обязательным способом лечения, и в частности, используются мази различного состава.

К сожалению, до сих пор в ряде клиник используются мази на жировой основе с антибиотиками: линимент синтомицина, тетрациклиновая, эритромициновая и др. Однако мази на жировой основе с антибиотиками оказывают только кратковременное действие, поскольку вазелин-ланолиновая основа нарушает отток раневого отделяемо-



го, не обеспечивает достаточного высвобождения активного ингредиента из композиции, не способствует проникновению антибиотика в глубь тканей, где находятся микроорганизмы, что приводит к переходу острых воспалительных заболеваний в хронические. Ввиду формирования в стационарах высокорезистентных штаммов микроорганизмов практически полностью утратили свою клиническую значимость и ихтиоловая мазь, и мазь Вишневского (Блатун Л.А., 2002).

С технологической точки зрения наилучшими основами для лечения гнойных инфицированных ран являются гидрофильные. Гидрофильные мазевые основы состоят из растворимых и набухающих в воде компонентов. К ним относятся растворы метилцеллюлозы 2%, 3%, 5-7%, раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы 4-7%, раствор коллагена 5%, разные комбинации полиэтиленоксидов (ПЭО) и некоторые другие полимеры. Так, полиэтиленоксидная основа обладает высокой осмотической активностью, способствует отторжению некротических масс, очищает рану, впитывает раневое отделяемое. Интерес к полиэтиленоксидным гелям и разнообразное использование в медицинской практике объясняется их положительными свойствами, а именно: малой токсичностью, растворимостью в воде и других полярных растворителях, устойчивостью к действию света, температуры, влаги, малой чувствительностью при введении в их состав электролитов и изменении pH, не подвергаются микробной контаминации (имеют в молекуле первичные гидроксильные группы, которые обуславливают слабое бактерицидное действие). ПЭО-гели проявляют выраженную осмотическую активность, что обусловило их широкое применение в производстве мазей для лечения инфицированных ран, где они обеспечивают осмотическое и дегидратирующее действие, ускоряют заживление ран. Есть основания полагать, что использованы не все потенциальные возможности ПЭО в производстве различных лекарственных средств [4].

Исходя из патогенеза течения раневого процесса, его принято подразделять на три фазы (этапа), отличающиеся по своим показателям. Чтобы обеспечить оптимальную терапевтическую эффективность для каждой фазы, необходим индивидуальный подбор лекарственных средств.

Для местного лечения ран в первой фазе раневого процесса (рана характеризуется наличием мертвых тканей или инородных тел, микробной загрязненностью, а при «критическом» уровне — развитием инфекции и появлением гноя) и второй фазе (рана относительно чистая от гнойного содержимого, идет процесс регенерации и образования грануляционной ткани) мази должны отличаться по своему назначению и лечебным характеристикам [4]. Мази для лечения ран в первой фазе раневого процесса должны обладать антимикробным, противовоспалительным, а при необходимости и анестезирующим действием. Они должны иметь высокую осмотическую активность, чтобы обеспечить интенсивный отток экссудата из глубины раны в повязку, обеспечивать отторжение некротических тканей и эвакуацию раневого содержимого.

Мази во второй фазе раневого процесса, наряду с умеренным подавлением инфекции в ране, должны обеспечивать оптимальные условия для роста грануляций и защищать их от вредного влияния внешней среды.

Лекарственные средства для лечения ран в третьей фазе раневого процесса должны предохранять раны от механической травмы и высушивания, защищать от вторичной инфекции, стимулировать процессы репарации, обеспечивать оптимальные условия для реорганизации рубца.

Мази для лечения гнойных ран должны иметь определенное «средство» к тканям раны, хорошо их смачивать, способствовать полному заполнению раны лекарственным средством, включая раневые каналы и полости, способствовать отторжению некротических тканей и активной эвакуации раневого содержимого. Чтобы обеспечить отток экссудата из раны в повязку, мазь должна обладать высокой осмотической активностью. Этим требованиям отвечает носитель, состоящий из полиэтшенокеида-400 (ПЭО-400) и полиэтиленоксида-1500 (ПЭО-1500). Обладая выраженной гидрофильной активностью, полимерная основа утрачивает роль пассивного «носителя» и становится активным компонентом, существенно влияющим на лечебные свойства лекарственного средства. Создание мазей, содержащих полиэтиленоксидный гель, произвело по сути переворот в устоявшихся подходах к лечению гнойных ран [4].



Основное свойство полиэтиленоксидов состоит в том, что они обладают выраженным дегидратирующим действием на ткани, которое по силе превосходит 10% раствор натрия хлорида в 20 раз, а по времени действия — в 10 раз. В силу высокой способности к гидратации полиэтиленоксидный гель активно абсорбирует раневой экссудат, а вместе с ним и микробные токсины, продукты распада тканей, а также различные биологически активные вещества — липосомальные ферменты и другие медиаторы воспалительного процесса, «обрывая» таким образом его прогрессирующее течение.

Принципиальное значение имеет тот факт, что в гнойной ране дегидратирующее действие полиэтиленоксидов распространяется не только на ткани раневой полости, но и на микробные клетки. Обезвоживание приводит к существенному снижению их биологической активности и устойчивости к действию лекарственных веществ. Именно поэтому в присутствии ПЭО в десятки раз повышается антимикробное действие некоторых антибиотиков, в том числе и левомецетина, входящего в состав мази «Левомеколь». Растворение лекарственных веществ в ПЭО повышает их дисперсность, что приводит к улучшению процессов высвобождения и всасывания, а в конечном итоге — к увеличению их активности.

Важным свойством полиэтиленоксидов является образование комплексных соединений с действующим началом и их транспортировка в глубь тканей, где локализуются микроорганизмы. Эта потенцирующая (без повреждения клеток) способность полимеров усиливается в условиях воспаления ран.

Дегидратирующий эффект мазей на ПЭО связан со способностью последних образовывать с водой нестабильные комплексные соединения за счет водородных связей, ПЭО-400 обладает проводниковым или пенетрирующим эффектом лекарственных веществ в ткани раны, где локализуются микроорганизмы, а ПЭО-1500 стабильно сохраняет первичную локализацию в ране, активно связывает раневой экссудат, оттягивая его в повязку, с которой он испаряется. Освободившиеся молекулы ПЭО-1500 вновь присоединяют к себе воду, и процесс повторяется [3].

Мазь «Левосин» оказывает на гнойную рану выраженное лечебное действие, что проявляется в ликвидации перифокальной воспалительной реакции и очищении раны от гнойно-некротических масс в короткие сроки (в течение 2-3 суток). За этот промежуток времени количество микроорганизмов становится ниже критического уровня, что исключает возможность перехода раневого процесса в генерализованную форму.

Выраженное антимикробное, дегидратирующее, противовоспалительное, некролитическое и обезболивающее действие мази «Левосин» делает ее препаратом выбора для лечения гнойных ран в первой фазе воспалительного процесса. Для этих же целей могут использоваться мази комбинированного действия «Диоксиколь», «Иодметриксид», «Левомеколь»; мазь «Ируксол» — комбинированный препарат, содержащий клостридиопептидазу А и левомецетин.

Гидрофильные мази второго поколения «Метрокаин», «Нитацид», «Мирамистин» также приготовлены на ПЭО-400 [4].

Мази на ПЭО-основе отличаются от традиционных препаратов прежде всего многонаправленностью действия: осмотический эффект продолжается до 18 часов, что позволяет делать перевязки только один раз в сутки, в то время как при использовании 10% хлорида натрия повторные перевязки необходимо выполнять через каждые 3-4 часа, т.к. к этому сроку повязка, пропитанная раствором и раневым отделяемым, полностью теряет свою осмотическую способность. Вторым преимуществом мазей на полиэтиленоксидной основе является широкий спектр их антимикробной активности. Причем эта эффективность в силу однотипности мазевой основы практически равнаценна для всех мазей. Антимикробная активность мазей в отношении *Staphylococcus aureus* находится на уровне 86-97,3%, *Escherichia coli* — 71-97%, *Pseudomonas aeruginosa* — 64-90,8%, *Proteus spp.* — 76-100%. Уровень обсемененности ран аэробной микрофлорой при лечении мазями на ПЭО-основе снижается ниже критического уровня к 3-5 суткам. Появление грануляций в среднем достигается к 4 суткам, начало эпителизации — к 5 суткам. Широкий спектр антимикробной активности мазей на полиэтиленгликолевой основе, их высокая и длительная осмотическая активность позволяют более чем в 80% случаев в течение 4-5 суток купировать острый гнойный процесс и закончить лечение гнойных ран мягких тканей [2].



Для лечения трофических язв сотрудниками ММА им. И. М. Сеченова разработана мазь с маслом амаранта. Выбор компонентов, входящих в состав мазевой композиции, определялся необходимостью обеспечить репаративный, осмотический и антисептический эффекты препарата. В ходе исследований ими изучены возможные сочетания масла амаранта с полиэтиленоксидами различной молекулярной массы.

В ВИЛАР на основе сухого экстракта гипорамина разработана 0,5 % мазь для нанесения на очаги поражения на коже и слизистых оболочках. Гипорамин — оригинальный отечественный фитопрепарат, полученный из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae Rhamnoides .L*), представляющий собой сухой очищенный экстракт на основе полифенольного комплекса галлоэллаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины. В настоящее время мазь гипорамина 0.5 % на гидрофобной основе, в состав которой входит винилин, не выпускается, сотрудниками лаборатории технологии лекарственных форм ВИЛАР разработаны новые лекарственные формы гипорамина (гель и линимент 0,5 %) с использованием современных вспомогательных веществ. В качестве гидрофильной основы для мягких лекарственных форм выбран ареспол (карбопол-940), который обладает высокой степенью набухания, сильной загущающей способностью, а также обеспечивает стабильность геля гипорамина и его равномерное распределение на коже с образованием тончайшей пленки с анестезирующим эффектом [5]. Карбопол — редкосшитый полимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов. Хорошо диспергируем в воде с образованием вязких дисперсий. Гели карбопола не оказывают раздражающего и сенсибилизирующего действия. Наиболее часто применяют карбопол 934, 940 и 941. С помощью карбопола-940 получают прозрачные гели и он имеет преимущества перед остальными марками. Легко размокает в воде, в холодную воду добавляют при быстром размешивании, чтобы не было образования гранул.

Появление новых научных данных в области приготовления и применения мазей дает возможность их усовершенствования. За счет выбора оптимальной основы с учетом цели назначения мази можно значительно улучшить терапевтический эффект при использовании в дерматологии, который во многих случаях зависит от сродства основы к гидрофильно-липофильному балансу липидов, протеинов и других компонентов кожи.

Нами разработаны фитогели на основе ПЭО-400 и ПЭО-1500 в определенных сочетаниях.

Разработанные составы показали высокую ранозаживляющую активность в условиях асептической кожной линейной и ожоговой раны, этих же ран при инфицировании *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538-1) на фоне сниженного иммунитета циклофосфаном, а также у крыс с экспериментальной патологией — сахарным диабетом (аллоксановым и стрептозотоциновым). Фитогели длительное время обладают бактерицидными свойствами, содержат широко доступное местное растительное сырье, не вызывают образования рубцов, сокращают сроки заживления ран и при этом доступны широкому кругу потребителей.

### Литература

1. Анциферов, М. Б. Синдром нефропатической стопы / М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 2001. — № 2.
2. Блатун, Л. А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв / Л.А. Блатун // Фармацевтический вестник. — 2002. — № 3. — С. 18 — 19.
3. Блатун, Л. А. Клинико-лабораторная эффективность современных мазей на полиэтиленгликолевой основе при лечении гнойных ран / Л.А. Блатун, А.М. Светухин, А.А. Пальцин, Н.А. Ляпунов, В.А. Агафонов // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 7. — С. 25 — 31.
4. Перцев, И. М. Использование структурно-механических характеристик при разработке новых медицинских мазей / И.М. Перцев, А.А. Аркуша, В.Г. Гунько // Физико-химическая механика дисперсных систем и материалов.— К.: Наукова думка, 1983. — Ч. 2. — С. 262 — 263.
5. Крепков, Л. В. Токсикологическое изучение новых лекарственных форм гипорамина — геля и линимента / Крепков, Л.В., Бортникова В.В., Джавахян М.А., Сокольская // Хим.-фарм. журн. — 2009. — Т. 43, № 6. — С.44 — 45.





## THE USE OF POLYMERIC BASES IN OINTMENTS FOR TREATMENT AND PATHOLOGY PREVENTIVE MAINTENANCE OF «DIABETIC FOOT»

**M.A. Ogai<sup>1</sup>**  
**E.Ph. Stepanova<sup>2</sup>**  
**V.F. Dzjuba<sup>1</sup>**  
**E.V. Morozova<sup>3</sup>**

*<sup>1)</sup> Voronezh State University*

*<sup>2)</sup> Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

*<sup>3)</sup> Severo-Osset State Medical Academy, Vladikavkaz*

*e-mail: marinfarm@yandex.ru*

From the technological point of view the best bases for treatment of the purulent infected wounds are hydrophilic. Hydrophilic bases consist of components soluble and bulking up in water. Solutions concern them methylcellulose 2 %, 3 %, 5-7 %, a solution sodium-karboksimethylcellulose of 4-7 %, a solution of collagen of 5 %, different combinations poliethylenokside and some other polymers. The poliethylenokside basis possesses high osmotic activity, promotes tearing away of necrotic weights, clears a wound, absorbs the separated. The interest to poliethylenokside gels and their various use in medical practice explains their positive properties, namely: small toxicity, solubility in water and other polar solvents, stability to action of light, temperatures, a moisture, small sensitivity at introduction in their structure of electrolytes and change pH; aren't exposed microbes contaminans.

Key words: methylcellulose, sodium-karboksimethylcellulose, collagen, poliethylenokside, polymers.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.015.35

### ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ РАСТВОРОВ ДЕКСТРАНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ СУПРАМИКРОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СУБСТАНЦИИ

**В.И. Кочкаров<sup>1</sup>**  
**О.О. Новиков<sup>1</sup>**  
**Е.Т. Жилиякова<sup>1</sup>**  
**М.Ю. Новикова<sup>1</sup>**  
**Л.М. Даниленко<sup>1</sup>**  
**М.В. Покровский<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> Белгородский  
государственный  
университет

<sup>2)</sup> Курский государственный  
медицинский университет

e-mail:  
Kochkarov@bsu.edu.ru

В статье изложены сравнительные данные об острой и хронической токсичности растворов, приготовленных из декстранов различной степени измельченности. Приводятся характеристики функционального состояния внутренних органов после 2-недельного внутривенного введения препаратов и после последующей 2-недельной отсидки. Также представлены данные ряда биохимических параметров, используемых в токсикологии в качестве маркеров повреждения внутренних органов: общего белка сыворотки крови, мочевины, креатинина, глюкозы, аспартаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Результаты исследования показали, что предварительное измельчение декстрана 40 не приводит к негативному влиянию исследуемых препаратов на функциональное состояние внутренних органов, процессы кроветворения, не вызывает агранулоцитоза, интоксикации, не обладает аллергизирующим действием. Таким образом, предварительное измельчение декстрана не приводит к увеличению его токсических свойств.

Ключевые слова: декстран 40000, острая токсичность, субхроническая токсичность.

**Введение.** История клинического применения препаратов на основе декстранов насчитывает более 55 лет. Современные препараты декстранов существенно отличаются от применявшихся еще 30-40 лет назад, поскольку современные технологии позволили улучшить их очистку от иммуногенных ингредиентов и получить распределение по молекулярному весу в более узком диапазоне. Различают два типа декстрановых препаратов: препараты на основе декстрана с молекулярным весом 40000 дальтон (Декстран 40000), инфузионный раствор «Реополиглюкин» и препараты на основе декстрана с молекулярным весом 600000/700000 дальтон. Декстрановые препараты широко применяются в клинической практике, и следует отметить, что наиболее часто встречающимся осложнением при их применении является вероятность появления анафилактических реакций, которые могут приводить к тяжелым последствиям.

Основным неблагоприятным действием декстранов является способность вызывать различные аллергические и псевдоаллергические реакции. Так, по оценкам европейских специалистов, частота возникновения реакций на декстран составляет 0.032% причем частота, связанная с угрозой для жизни, – 0.008%. Анализ проводился на 200906 пациентах. По данным FDA, за период 1986-1998 гг. среди 1.7 млн. случаев применения декстрановых препаратов было выявлено 11 случаев серьезных последствий.

Анафилактические реакции могут вызывать многие лекарственные препараты: антибиотики, рентгеноконтрастные препараты, релаксанты, различные полимеры и пр. Любой препарат, в состав которого входит полимер, может вызывать такие реакции.

Анафилактическая реакция – это взаимодействие антигена с антителами, которые связываются с поверхностью клеток-эффекторов, и при этом происходит высво-



бождение медиаторов иммунного ответа: гистамина, фактора активации тромбоцитов, серотонина, лейкотриенов, цитокинов и простагландинов. Реакция III типа – когда образуется стойкий комплекс между антигеном (декстран) и антителом. Комплекс активирует систему комплимента. Для декстрановых препаратов было показано наличие фактора комплимента [1].

Существуют также данные о возможности ингибирования образования иммунного комплекса с помощью Декстрана 1 (Промит-Инфузия). Приводятся данные по успешному применению Промита (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden) на более чем 60 000 больных, которым вводили декстрановые растворы. В реакции участвуют как Т-, так и В-лимфоциты. Т-лимфоциты распознают макромолекулярный носитель, а В-лимфоциты распознают гаптен (гликозидную связь в декстране). Чаще всего декстрановые препараты вызывают образование анафилактической реакции III типа [2].

С учетом возможности влияния степени измельченности декстрана на его токсикологические свойства, целью настоящего исследования явилось изучение острой и субхронической токсичности растворов декстрана 40, приготовленных из субстанций различной степени измельченности.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проводили на половозрелых крысах линии Wistar массой 90-110 г. Животным обоего пола растворы декстрана для инъекций вводили внутривенно в дозах 2. О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости, LD<sub>50</sub>. Подсчет выживших и погибших животных проводился на 3 сутки после затравки препаратами, с последующим наблюдением за выжившими животными на протяжении двух недель. На основании полученных результатов рассчитывалось LD<sub>50</sub> по методу Штабского.

При изучении субхронической токсичности использовали раствор декстрана 40 для инъекций.

В качестве контроля использовали данные, полученные на интактных животных (внутривенное введение соответствующего объема физиологического раствора для инъекций).

Эксперименты по изучению субхронической токсичности проводили на обоеполых половозрелых крысах линии Wistar, возраст крыс на момент начала кормления препаратами равнялся 12–15 неделям. Животные рандомизированы по массе и полу. Животных содержали в лаборатории НОЦ «Фармация» Белгородского государственного университета – по 6 животных в клетке площадью 1600 кв. см, при световом режиме 12-12, кормили сухим (крупка, зерно, хлеб) и сочным (капуста, морковь, свекла) кормом, в соответствии с приказом МЗ СССР N1179 от 10 октября 1983 г. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения». Дополнительно на всем протяжении исследования используется гранулированный лабораторный корм (сертификат № РОСС RU/ПО81.ВОО.365 ГОСТ 50258-92).

Подопытные крысы были разделены на 5 групп (по 12 животных в группе) в соответствии с 5 сериями опытов:

I серия – контрольная (ежедневное внутривенное введение физиологического раствора для инъекций);

II серия – раствор для инъекций Декстрана 40000;

III серия – раствор для инъекций, приготовленный из предварительно измельченного в течение 5 мин. Декстрана 40000;

IV серия – раствор для инъекций, приготовленный из предварительно измельченного в течение 15 мин. Декстрана 40000;

V серия – раствор для инъекций, приготовленный из предварительно измельченного в течение 30 мин. Декстрана 40000;

Через 7 дней после нахождения крыс в виварии в стандартных условиях содержания и кормления определяли массу тела, число и ритмичность дыхания (визуально), оценивали общее состояние животных (двигательную активность, поведение, потребление корма и воды, реакцию на раздражители, состояние видимых слизистых, кожи, подкожной жировой ткани и волосяного покрова). Животные находились под наблю-



дением 28 дней, в течение 14 дней применяли исследуемые препараты, далее препарат отменяли, и половина животных из каждой группы находилась под наблюдением в течение еще двух недель «отмывки». При этом ежедневно контролировали интегральные показатели общего состояния, массу тела.

На 14 и 28-й день опыта у крыс под эфирным наркозом из полости правого желудочка проводился забор пробы крови для проведения гематологических и биохимических исследований. После окончания хронического эксперимента проводили эвтаназию крыс передозировкой диэтилового эфира для патоморфологических исследований внутренних органов и тканей. Проводили necropsию тел животных. При necropsии исследовали внешнее состояние тела, внутренних поверхностей и проходов, грудной, брюшной и тазовой полостей с находящимися в них органами и тканями, шею с органами и тканями. Органы и ткани или их части фиксировали в 10% формалине.

Для характеристики функционального состояния внутренних органов после 2-недельного внутривенного введения препаратов и после последующей 2-недельной отсидки в сыворотке венозной крови определяли показатели биохимических параметров, используемых в токсикологии в качестве маркеров повреждения внутренних органов: общего белка сыворотки крови, мочевины, креатинина, глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Общий белок в сыворотке крови определяли биуретовым методом с использованием набора реактивов «Биоконт» – «Общий белок» (МП «АГАТ», Москва). На фотокolorиметре КФК-3 определяли креатинин в сыворотке крови (унифицированным методом по реакции Яффе с предварительным депротенированием), АСТ и АЛТ (по Райтману-Френкелю), содержание мочевины (уреазный фенол/гипохлоритный метод), глюкозы (глюкозооксидазным методом, с депротенизацией) с использованием наборов реагентов №1, №2, №3 для клинической биохимии, «Vital Diagnostics», ООО «Витал Диагностикс СПб». Количество гемоглобина в крови определяли colorиметрическим гемоглобинцианидным методом (метод Драбкина) с использованием набора реактивов «Синтакон» (г. Санкт-Петербург). Исследование биохимических параметров крови проводилось на приборах, прошедших метрологический контроль.

Подсчет количества эритроцитов и лейкоцитов производили унифицированным методом в камере Горяева, лейкоцитарную формулу определяли методом дифференциального морфологического исследования форменных элементов крови по Романовскому, подсчет количества тромбоцитов производили в мазках крови по Фонио.

Результаты подвергали статистической обработке путем расчета средней арифметической (М), ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ) и оценки достоверности различий сравниваемых параметров по критерию Стьюдента, для статистических расчетов использовался пакет программ «Microsoft Excel-2005».

За время наблюдения в течение 14 суток в группе животных, получавших растворы для инъекций декстрана 40000 в дозе 2 мл, смертности не было.

**Результаты исследования.** После прекращения приема препаратов в течение 14 суток «отмывки» гибели животных не наблюдалось ни в одной из экспериментальных групп.

**Масса тела.** При 14-дневном внутривенном введении растворов декстрана 40 в дозах 2 мл наблюдается динамика массы тела крыс, сопоставимая с динамикой массы в контрольной серии экспериментов. Также двухнедельное внутривенное введение растворов декстрана 40000 в дозе 2 мл не оказывает достоверного влияния на потребление крысами корма и воды.

Результаты ежедневного наблюдения за экспериментальными животными свидетельствуют о том, что двухнедельное внутривенное введение препаратов декстрана 40000 в дозах 2 мл не оказывает влияния на состояние интактных участков кожи, видимых слизистых, подкожной жировой клетчатки, волосяного покрова. Поведение и двигательная активность животных существенно не изменялась.

В дальнейшем проводилось исследование клеток крови, которое показало, что и в контрольной группе, и в группах серий экспериментов на 14-й день опытов число эритроцитов в периферической крови крыс в среднем соответствовало нормальному уровню эритроцитов в периферической крови этого вида животных.



Полученные данные подтверждают, что исследованные препараты не оказывают негативного влияния на эритропоэз. Аналогично во всех сериях экспериментов число лейкоцитов и тромбоцитов и содержание гемоглобина в периферической крови у крыс соответствовало норме для этого вида животных. Также не обнаружено статистически значимых изменений лейкограммы в сравнении с контрольной группой животных.

Таким образом, не отмечается выраженного негативного влияния исследуемых препаратов в применяемых дозах на процессы кроветворения, функциональное состояние печени и, как следствие, на свертывающую систему крови, кроме того, как следует из результатов лейкограммы, все растворы декстрана 40 не вызывают агранулоцитоза, интоксикации, не обладают аллергизирующим действием.

В последующем, с целью оценки возможного токсического действия растворов декстрана 40 для инъекций на печень, почки и сердце, на 14-й день от начала введения препаратов и через 14 дней после их отмены определяли биохимические маркеры повреждения внутренних органов: общий белок, глюкозу, мочевины, креатинин, активность АЛТ и АСТ в сыворотке венозной крови крыс.

Сумма белков сыворотки крови, так называемый общий белок, является интегральным показателем, используемым в токсикологических исследованиях для оценки состояния белково-синтетической функции печени и общего состояния экспериментальных животных, подвергающихся воздействию исследуемых препаратов. Как показали результаты исследования, концентрация общего белка достоверно не отличалась от зарегистрированных в контрольных экспериментах.

Содержание глюкозы в сыворотке крови под влиянием исследуемых препаратов не выходило за физиологические пределы этого показателя у крыс и практически не отличалось от таковых в контрольной серии экспериментов. Это позволяет сделать заключение о том, что исследованные препараты не оказывают негативного влияния на углеводный обмен.

Следует отметить, что уровень мочевины в крови экспериментальных животных, которым в течение 14 дней внутривенно вводились соответствующие растворы декстрана 40, статистически достоверно не отличается от зарегистрированного в контрольных экспериментах. Полученные данные свидетельствуют о том, что данные препараты не оказывают статистически значимого влияния на фильтрационную функцию почек. Аналогичная тенденция наблюдалась при определении уровня креатинина, что указывает на отсутствие негативного влияния исследуемых препаратов на концентрационную функцию почек.

В клинической лабораторной практике повышенная активность АСТ и АЛТ определяется при заболеваниях сердца и печени. В частности, при повреждении печени в сыворотке крови повышается активность АСТ и АЛТ. В наших экспериментах определение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови использовано для суждения о возможности токсического действия препаратов на сердце и печень. Как показали результаты проведенных исследований, введение растворов декстрана для инъекций не приводит к статистически значимому повышению активности АЛТ и АСТ, по сравнению с контрольной серией экспериментов.

**Заключение.** Как показали результаты изучения острой и субхронической токсичности инъекционных растворов, приготовленных из субстанции различной измельченности декстрана 40, изучаемые препараты при однократном введении не оказывают дозозависимого токсического действия, не вызывая гибели животных в течение первых 3 суток наблюдения. Достоверных отличий в острой токсичности у исследуемых препаратов не обнаружено. Согласно классификации К.К.Сидорова их можно отнести к малотоксичным препаратам.

Исследование субхронической токсичности проводилось в два этапа: 1 этап – ежедневное, в течение 14 дней, внутривенное введение растворов декстрана 40000 в дозах 2 мл, на 14 сутки – плановое выведение половины животных путем передозировки диэтилового эфира, забор крови для количественного и биохимического анализа, забор органов для морфологических и гистологических исследований; 2 этап –



отмена введения препарата и отсидка животных в течение последующих 14 дней, на 28 сутки от начала введения препаратов – плановое выведение оставшейся половины животных путем передозировки диэтилового эфира, забор крови для количественного и биохимического анализа, забор органов для морфологических и гистологических исследований.

За время наблюдения в течение 14 суток в группе животных, получавших растворы декстрана 40000 для инъекций, смертности животных не было. После прекращения приема препаратов, в течение 14 суток «отмывки», гибели животных также не наблюдалось ни в одной из экспериментальных групп.

В печени, почках и миокарде патологических изменений при введении испытуемых препаратов, отличных от имеющихся у крыс контрольной группы, нет.

Изложенное дает основание считать, что восьмикратные дозы растворов декстрана 40 не выявляют признаков токсического действия на печень, почки и миокард.

Таким образом, по результатам проведенных экспериментов можно сделать вывод, что изучаемые препараты, приготовленные из субстанций декстрана 40 различной измельченности, являются малотоксичными как при однократном приеме, так и при длительном введении, и могут быть рекомендованы для клинического изучения.

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08 сентября 2010 года, проект «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».*

#### Литература

1. Heiin, H. Incidence, pathomechanism and prevention of dextran – induced anaphylactoid / anaphylactic reactions in man / H. Heiin, W. Richter, K. Messmer et al. // Dev. Biol. Stand. – 1980. – Vol. 48. – P.179-189.
2. Lehman, G. Schverer Zwischenfall nach i.v. – Application van 10 ml (0.6) 6% igen Dextran 60 bei einem gesunden Prabendem / G. Lehman, F. Asskali, H. Forster. // Der Anaesthetist. – 2002. – Vol.51. – N 10. – P.820-824.

## THE STUDY OF ACUTE AND CHRONIC TOXICITY OF SOLUTIONS OBTAINED FROM DEXTRAN SUPRAMICROSTRUCTURAL SUBSTANCES

**B.I. Kochkarov<sup>1</sup>**  
**O.O. Novikov<sup>1</sup>**  
**E.T.Zhilyakova<sup>1</sup>**  
**M.Yu. Novikova<sup>1</sup>**  
**L.M. Danilenko<sup>1</sup>**  
**M.V. Pokrovskiy<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Kursk State Medical University*

*e-mail: Kochkarov@bsu.edu.ru*

The paper presents comparative data on acute and chronic toxicity of solutions prepared from dextran of varying fineness. It summarizes the characteristics of the functional state of internal organs after a 2-week intravenous medications and follow-up after 2 weeks of his release. Also it presents series of biochemical parameters used in toxicology as markers of damage to internal organs: the total serum protein, urea, creatinine, glucose, aspartateaminotransferase (AST), alanineaminotransferase (ALT). The results of the given research showed that the preliminary crushing dextran 40 does not lead to adverse effects of drugs under study on the functional state of internal organs, processes, blood, do not cause agranulocytosis, intoxication, have no allergenic effect. Thus, the preliminary crushing dextran does not lead to an increase in its toxic properties.

Key words: dextran 40000, acute toxicity, sub chronic toxicity.



## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ АТФ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ КАК ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ДИСТАНТНОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ

**Л.М. Даниленко<sup>1</sup>**  
**М.В. Покровский<sup>2</sup>**  
**А.Е. Королев<sup>2</sup>**  
**В.И. Кочкаров<sup>1</sup>**  
**Т.А. Романова<sup>1</sup>**  
**И.А. Татаренкова<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>2)</sup> *Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: Danilenko\_L@bsu.edu.ru*

При анализе реализации защитных механизмов прекондиционирования обращает на себя внимание значительная роль АТФ-зависимых  $K^+$  каналов ( $K_{ATP}$ ). Их защитный потенциал связывают с гиперполяризацией мембраны вследствие их открытия, активацией системы оксида азота, антиапоптотическими механизмами. Каналы этого типа располагаются на плазматической мембране нервных клеток, на внутренней мембране митохондрий, широко представлены в эндотелии и гладкомышечных клетках мозговых сосудов. В настоящее время многие исследователи склоняются к тому, что активация митохондриального АТФ-ингибируемого калиевого канала является одним из важных моментов в адаптации к гипоксии, что мы и попытались подтвердить в нашем исследовании при дистантном прекондиционировании.

Ключевые слова: дистантное прекондиционирование, ишемия и реперфузия, глибинкломид, инфаркт миокарда.

**Введение.** Феномен локального ишемического прекондиционирования миокарда, впервые описанный в конце 80-х годов Е. Murry и соавторами, подразумевает повышение устойчивости сердца к ишемическому повреждению после создания кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии миокарда. Молекулярным механизмам локального прекондиционирования посвящено большое количество публикаций, однако выраженный защитный потенциал данного феномена по целому ряду причин трудно применим в клинической практике. В то же время, гораздо более реальной представляется перспектива практического использования варианта прекондиционирования миокарда, возникающего после короткого эпизода ишемии/реперфузии анатомически удаленного от сердца органа (почки, тонкой кишки, скелетной мышцы) и называемого дистантным ишемическим прекондиционированием [9].

Механизмы дистантного прекондиционирования в настоящее время изучены недостаточно. В частности, остается неизвестным, имеются ли принципиальные отличия в путях передачи кардиопротективного сигнала от ишемизированного органа к сердцу в зависимости от функциональных и анатомических особенностей данного органа. Ишемическое прекондиционирование является общебиологическим механизмом и реализуется за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов в ответ на выделение аденозина, брадикинина опиоидов и др. [3] Свидетельством естественного механизма реализации является система многоуровневого иерархического дублирования, включающая нейрогенный компонент, гуморальный и внутриклеточный, связанный с дыханием в митохондриях [2, 10]. Последнее указывает на существование универсальной «фармакологической мишени» для запуска феномена прекондиционирования. Например, несколько ишемических эпизодов в конечности приводит к активации пусковых механизмов антигипоксической системы организма, одним из которых является раскрытие чувствительных к АТФ калиевых каналов ( $K_{ATP}$ ) в сарколемме миоцитов, которое вызывает в сердце укорочение длительности потенциала действия, приводя к уменьшению поступления кальция в миоциты. Это, в свою очередь, способствует уменьшению работы сердца и повышает выживаемость миокарда. Блокада этих каналов ослабляет протективный эффект классического ишемического прекондиционирования [5, 11].



В связи с этим целью нашего исследования явилось определение роли АТФ-зависимых калиевых каналов в кардиопротекции при дистантном прекондиционировании.

**Материалы и методы исследования** Эксперименты выполнены на кроликах-альбиносах массой 1,5-2,0 кг. В качестве анестезии использовалось внутривенное введение хлоралгидрата в дозе (300 мг/кг). Дистантное прекондиционирование у животных проводили на правой задней конечности наложением жгута на проксимальную часть конечности в течение 10 мин. После прекондиционирования проводилась реперфузия в течение 20 минут. Затем моделировался инфаркт миокарда путем перевязки левой коронарной артерии (ЛКА). Эксперименты проводились при искусственной вентиляции легких через трахеостому. Доступ к сердцу производили путем торакотомии в четвертом межреберье слева, вскрывали перикард и, ориентируясь на медиальный край ушка левого предсердия слева и конус легочной артерии справа, определяли локализацию общего ствола ЛКА, под который с помощью атравматической иглы (6-0) подводили полипропиленовую лигатуру и перевязывали ЛКА. Для создания локальной обратимой ишемии миокарда формировали окклюдер: концы лигатуры, охватывающие коронарную артерию, проводили в просвет полиэтиленовой трубки диаметром 1 мм и длиной 5-6 см, после чего путем смещения трубки добивались окклюзии ЛКА, а в противоположном направлении реперфузии. С целью поддержания окклюзии в течение 30 минут на трубку накладывали зажим. В течение эксперимента животное находилось на термостатируемом операционном столике; температура поддерживалась в пределах  $37,0 \pm 0,5$  С. Для блокады АТФ-зависимых каналов в условиях ишемии за полчаса до моделирования дистантного прекондиционирования внутривенно вводили не селективный блокатор АТФ-зависимых каналов глибенкломид (производитель Berlin-chemie) в дозе 10 мкМоль, предварительно растворив его в диметилсульфоксиде.

В ходе эксперимента у животных регистрировали электрокардиограмму в стандартных отведениях (I, II, III). Оценку размеров анатомической зоны инфаркта производили с помощью трифенилтетразолия хлорида (ТТХ), который выявляет дегидрогеназную активность клеток. Живая ткань миокарда в этом случае окрашена красным цветом, некроз выглядит белесым. После завершения реперфузии сердце быстро удаляли, разрезали в поперечном направлении на пять фрагментов одинаковой толщины (2 мм) и на 15 минут помещали в 1%-ный раствор ТТХ при температуре инкубации  $37^{\circ}\text{C}$ , затем сканировали и проводили расчет площадей зоны инфаркта для данного сердца на компьютере с помощью программы Adobe Photoshop 4.0. Данные по размерам зон инфаркта представляли в виде отношения объема зоны инфаркта к общему объему сердца, выраженного в процентах.

**Результаты исследования и обсуждение.** Результаты исследования показали, что размер зоны инфаркта в контрольной группе составил  $26,60 \pm 1,4\%$ , ишемическое дистантное прекондиционирование обладает выраженным инфаркт-лимитирующим действием и приводит к уменьшению размера инфаркта до  $9,05 \pm 0,6\%$ , локальное ишемическое прекондиционирование достоверно не отличалось от дистантного и составило  $12,5 \pm 0,7\%$ . Введение неселективного блокатора АТФ-зависимых каналов глибенкломида в дозе 10 мкМоль за полчаса до проведения дистантного прекондиционирования значительно увеличивало размер инфаркта миокарда до  $23,46 \pm 1,06\%$  и мало отличалось от контрольной группы, подтверждая версию участия АТФ-зависимых каналов в дистантном прекондиционировании. Блокада этих каналов ослабляет кардиопротективный эффект дистантного прекондиционирования (рис. 1).

В сердце  $\text{K}^+$ -АТФ-каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии и открываются только в ответ на метаболический стресс, который возникает, например, при ишемии [1, 12].



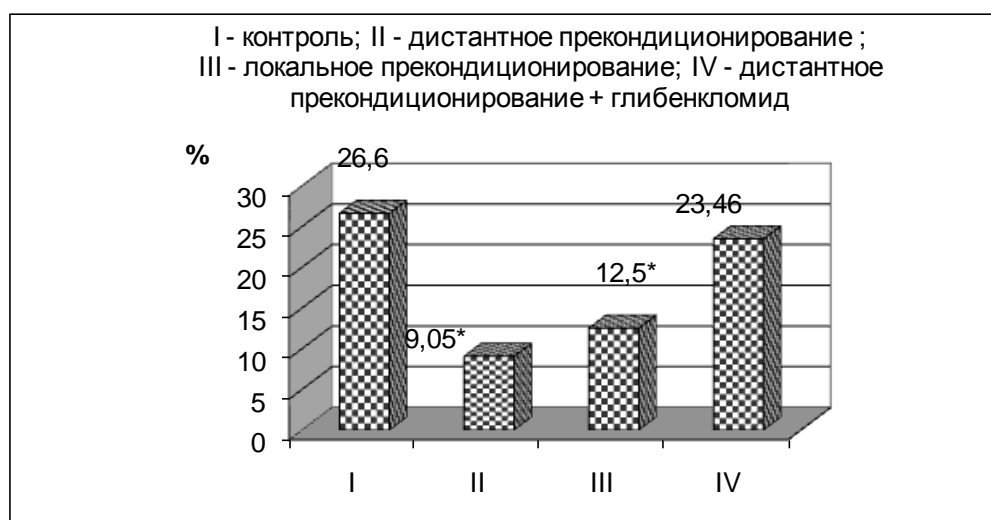


Рис. Размеры анатомической зоны инфаркта в экспериментальных группах при  $p < 0,05$  по отношению к контролю

Дистантное прекондиционирование миокарда, вызванное обратимой ишемией анатомически удаленного от сердца органа, не сопряжено с необходимостью создания ишемии миокарда и может быть выполнено путем неинвазивной процедуры одной из периферических артерий.

С этой точки зрения, дистантный вариант прекондиционирования имеет явное преимущество перед локальным. В качестве дистантного ишемического стимула мы использовали наложение жгута на проксимальную часть задней конечности в течение 10 мин с последующей 20-минутной реперфузией. Дистантное прекондиционирование обеспечивает, как и локальное, достоверный инфаркт-лимитирующий эффект, проявляющийся уменьшением размера зоны инфаркта.

Механизмы протекторного действия прекондиционирования весьма разнообразны. Существуют три важных фактора: рецептор аденозина A<sub>1</sub>, комплексные киназы (в том числе протеин киназа C (PKC), митоген активируемая протеин киназа (МАРК) и тирозин киназы) и каналы калия, чувствительные к митохондрическому АТФ (КАТФ). Известно, что они играют наиболее важную роль в опосредованной прекондиционированием кардиозащите. Активация ПК-С в миоцитах желудочков сердца, а также синергическое действие аденозина и ПК-С на каналы КАТФ приводит к укорочению длительности потенциала действия.

Для формирования целостных представлений о механизмах дистантного прекондиционирования в нашем исследовании показано влияние АТФ-зависимых K<sup>+</sup> каналов на процессы кардиопротекции. При использовании неселективного блокатора АТФ-зависимых K<sup>+</sup> каналов глибенкламида полностью нивелировалось протективное действие дистантного прекондиционирования на размер зоны инфаркта миокарда.

Модулируемое глибенкламидом закрытие K<sup>+</sup>-АТФ-каналов миокарда при острой ишемии блокирует физиологический ответ, развивающийся для предотвращения повреждения. Действуя на гладкомышечные клетки, глибенкламид может препятствовать расширению сосудов при ишемическом повреждении и тем самым нарушает нормальную реакцию периферического кровотока [4, 8].

Согласно современным представлениям, эндогенный кардиопротективный ответ, проявляющийся ростом устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии, может быть индуцирован с помощью некоторых неишемических стимулов, не требующих инвазивного вмешательства. Данное направление находится в стадии интенсивной разработки и может включать использование некоторых фармакологических препаратов, имитирующих эффекты прекондиционирования [7], и физических факторов, активи-



рующих определенные звенья внутриклеточных сигнальных систем, ответственных за увеличение устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии каналов [6].

**Выводы.** 1. Дистантное прекондиционирование, как и локальное, приводит к реализации достоверного инфаркт-лимитирующего эффекта, проявляющегося в уменьшении размера зоны инфаркта.

2. Предварительная блокада К+АТФ каналов глибенкламидом полностью нивелирует кардиопротекторное действие дистантного прекондиционирования.

### Литература

1. Джахангиров, Т. Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии / Т. Ш. Джахангиров // Кардиология. – 2005. – Т. 45. – № 10. – 55-61.
2. Петрищев, Н. Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. – № 2. – 148-163.
3. Писаренко, О. И. Ишемическое прекондиционирование: от теории к практике / О. И. Писаренко // Кардиология. – 2005. – Т. 45. – № 9. – 62-72.
4. Ardehali, H. Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death / H. Ardehali, B.O'Rourke // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 39. – № 1. – P. 7-16.
5. Di Lisa, F. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: fixing a hole / F. Di Lisa, P. Bernardi // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 70. – № 2. – P. 191-199.
6. Domenech, R. Non-ischemic myocardial preconditioning / R. Domenech, P. Macho // Mol. Cell. Biochem. – 2006. – Vol. 70. – № 2. – P. 191-199. 114.
7. Downey, J. M. Reducing infarct size in the setting of acute myocardial infarction / J. M. Downey, M. V. Cohen // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2006. – Vol. 48. – № 5. – P. 363-371.
8. KATP channels in rat heart: blockade of ischemic and acetylcholine-mediated preconditioning by glibenclamide / Y. Z. Qian [et al.] // Am. J. Physiol. – 1996. – Vol. 271. – №1. – Pt .2. – P.H23-H28.
9. Subcellular localization of Suppressor of Hairless in Drosophila sense organ cells during Notch signaling / M. Gho, [et al.]. – Development. – 1993. – 122: 1673-82.
10. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia / M. Suzuki [et al.] / reperfusion injury in mice // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – № 4. – P. 509-516.
11. Preconditioning experiments showed that protecting mitochondrial integrity is highly associated with cell survival following ischemia / Racay et al. // Heart. – 2006. – Vol. 92. – № 5. – P. 619-624.
12. Intestinal ischemia preconditions myocardium: role of protein kinase C and mitochondrial K(ATP) channel / Y.P. Wang et al // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55. – № 3. – P. 576-582.

## MITOCHONDRIAL ATP-DEPENDENT CHANNELS AS A POINT OF APPLICATIONS FOR DISTANT PRECONDITIONING

**L.M. Danilenko<sup>1</sup>**  
**M.V. Pokrovskii<sup>2</sup>**  
**A.E. Korolev<sup>2</sup>**  
**V.I. Kochkarov<sup>1</sup>**  
**T.A. Romanova<sup>1</sup>**  
**I.A. Tatarenkova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Belgorod State University

<sup>2</sup>Kursk State Medical University

e-mail: Danilenko\_L@bsu.edu.ru :

Analyzing the implementation of the protective mechanisms of preconditioning noteworthy significant role of ATP – dependent K<sup>+</sup> channels (KATP). Their protective potential associated with membrane hyper polarization, due to their discovery, activation of nitric oxide, and apoptotic mechanisms. Channels of this type are on the plasma membrane of nerve cells in the inner membrane of mitochondria, are well represented in the endothelium and smooth muscle cells of cerebral vessels. Currently, many researchers are inclined to believe that the activation of mitochondrial ATP-inhibited potassium channel is an important moment in adaptation to hypoxia that we tried to confirm in our study at distant preconditioning.

Key words: distant preconditioning, ischemia and reperfusion; glibenclomid, myocardial infarction.



УДК:582.81:616.24-002.2

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАСТЕНИЙ РОДА ФИАЛКА ПРИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ

**М.В. Покровский**  
**Р.А. Бубенчиков**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: fg.ksmu@mail.ru*

В статье изложены данные по изучению фармакотерапевтической эффективности настоев травы фиалки трехцветной, фиалки душистой, фиалки удивительной при стафилококковой пневмонии. Острую деструктивную стафилококковую пневмонию у кроликов воспроизводили путем инъекции в правое легкое суспензии суточной культуры *Staphylococcus aureus* штамм 209Р в физиологическом растворе. Изучено течение стафилококковой пневмонии на 3 и 7 сутки. Изучены общая клиническая картина, частота дыхательных движений, общие морфологические показатели периферической крови. Исследовано состояние антиоксидантной системы организма.

Ключевые слова: фиалка трехцветная (*Viola tricolor* L.), фиалка душистая (*Viola odorata* L.), фиалка удивительная (*Viola mirabilis* L.), трава, стафилококковая пневмония.

В настоящее время одной из актуальных проблем в фармакологии и пульмонологии является разработка эффективных лекарственных средств и повышение эффективности лечения больных с воспалительными заболеваниями дыхательных путей, поскольку их количество в связи с серьезными экологическими проблемами неуклонно растет.

В последнее время все большее внимание привлекают средства растительного происхождения, обладающие целым рядом преимуществ перед синтетическими препаратами. В частности, растительные средства характеризуются низкой токсичностью, отсутствием негативных реакций при длительном применении, широким спектром фармакологических свойств, обусловленных наличием различных классов биологически активных веществ. К их числу относятся фитопрепараты из травы фиалки трехцветной и фиалки полевой, используемые в научной медицине в качестве отхаркивающего средства [2].

Однако другие виды растений рода фиалка в медицине не используются, несмотря на их широкое применение в народной медицине [4].

**Целью** работы является исследование фармакотерапевтической эффективности растений рода фиалка при стафилококковой пневмонии.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служили трава фиалки трехцветной, фиалки душистой, фиалки удивительной, заготовленные в период массового цветения растения в 2008 г.

Опыты проведены на кроликах обоего пола массой 2000-2500 г. Острую деструктивную стафилококковую пневмонию у кроликов воспроизводили путем инъекции в правое легкое в 3-4 межреберье по среднеключичной линии суспензии суточной культуры *Staphylococcus aureus* штамм 209Р в физиологическом растворе в дозе  $10^9$  микробных тел в 1,0 мл. Животным опытных групп внутрижелудочно вводили испытуемые настои в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки превентивно в течение 7 дней до инъекции инфекционного агента и далее на протяжении всего эксперимента. Контрольной группе животных вводили дистиллированную воду в соответствующем объеме по указанной схеме. В качестве препарата сравнения использовали алантон в дозе 40 мг/кг. Для определения фармакотерапевтической эффективности испытуемых настоев оценивали клиническую картину, а также определяли следующие показатели: ректальную температуру; частоту дыхательных движений; СОЭ; морфологические показатели периферической крови; парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной крови; уровень сатурации; интенсивность процессов свободнорадикального окисления и активность эндогенной антиоксидантной системы организма животных. Парциальное давление



газов крови:  $P_{CO_2}$  и  $P_{O_2}$  определяли на газовом анализаторе “ESHWEILER” (Германия). Уровень сатурации оценивали с помощью капнографа/пульсоксиметра “GEMINI+KJ-02342-D” [3]. В сыворотке крови определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [5]; содержание восстановленного глутатиона [8]; активность супероксиддисмутазы (СОД) [6] и каталазы [1].

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в течение первых суток после инъекции инфекционного агента у животных развивается клиническая картина острой пневмонии, характеризующаяся тяжелым течением, которая выразилось в повышении температуры тела, отказа от пищи, развитии выраженной дыхательной недостаточности, тахикардии, появлении сухих и влажных хрипов. Так, на вторые сутки после введения *Staphylococcus aureus* в контрольной группе животных температура тела повысилась до критических значений ( $41,3^\circ\text{C}$ ) и держалась стабильно на этом уровне в течение 7 – 10 дней, тогда как у кроликов, получавших настои из растений рода фиалка, температура тела во все сроки исследования была ниже, чем в контроле, а к 7 суткам наблюдения у многих из них отмечалась нормализация этого показателя. Показано также, что при стафилококковой пневмонии развивается острая дыхательная недостаточность, о чем свидетельствует учащение дыхания у животных контрольной группы в 1,5 – 2,0 раза по сравнению с нормой. Установлено, что на 3 сутки опыта введение испытуемых настоев практически не оказывало влияния на частоту дыхательных движений, что, очевидно, свидетельствует о компенсаторном характере данного явления. На 7 сутки эксперимента у животных, получавших исследуемые настои, отмечалось достоверное снижение частоты дыхания, тогда как на фоне введения алантона – лишь тенденция к уменьшению данного показателя (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние настоев из растений рода фиалка на температуру и частоту дыхательных движений у кроликов при острой стафилококковой пневмонии**

Группы животных	Ректальная температура, °С		Частота дыхательных движений, мин.	
	3 сутки	7 сутки	3 сутки	7 сутки
Интактная	38,5±0,05	38,5±0,05	82,0±1,50	82,0±1,50
Контрольная (пневмония+H <sub>2</sub> O)	41,0±0,30	41,5±0,06	136,1±6,44	121,2±3,25
Опытная 1 (пневмония+Фиалка трехцветная)	40,1±0,13*	39,4±0,15*	127,2±4,15	108,6±1,25*
Опытная 2 (пневмония + Фиалка душистая)	40,3±0,09*	40,2±0,23*	126,0±5,26	110,2±2,13*
Опытная 3 (пневмония+ Фиалка удивительная)	39,6±0,14	40,1±0,43*	125,47±8,54	109,5±1,15*
Опытная 4 (пневмония+ алантон)	40,5±0,64	40,5±0,15*	130,4±4,52	119,6±2,33

Исследование парциального давления газов в крови показало, что на фоне стафилококковой пневмонии у животных на 7 сутки развиваются гипоксические расстройства, о чем свидетельствует выраженная гипоксемия и гиперкапния, а также снижение концентрации гемоглобина и уровня насыщения гемоглобина кислородом. На фоне введения испытуемых настоев указанные изменения газового состава крови были менее выражены: парциальное давление  $O_2$  в крови животных опытных групп было достоверно выше, а парциальное давление  $CO_2$ , соответственно, ниже по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы. Установлено также, что у кроликов опытных групп содержание гемоглобина в крови было достоверно выше, чем в контроле, а показатели сатурации превышали таковые у животных контрольной группы. При этом эффективность указанных настоев превышала таковую у препарата сравнения – алантона.



Установлено, что курсовое введение испытуемых настоев на фоне стафилококковой пневмонии сопровождалось уменьшением лейкоцитоза и снижением СОЭ: количество лейкоцитов в крови животных опытных групп на 7 сутки эксперимента было достоверно ниже, чем в контроле, также отмечалось снижение СОЭ, что свидетельствует о противовоспалительном действии настоев из растений рода фиалка (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние настоев из растений рода фиалка на показатели периферической крови у кроликов на 7 сутки острой стафилококковой пневмонии**

Группы животных	Показатели		
	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	СОЭ, мм/час
Интактная	147,0±5,32	8,6±0,15	8,6±0,18
Контрольная (пневмония+H <sub>2</sub> O)	116,0±3,64	19,6 ± 0,90	44,5±4,50
Опытная 1 (пневмония+Фиалка трехцветная)	149,0±4,12*	16,4 ± 1,10*	24,8±0,53*
Опытная 2 (пневмония+Фиалка душистая)	147,2±8,30*	14,7±1,71*	14,5±0,45*
Опытная 3 (пневмония+ Фиалка удивительная)	141,2±10,3*	14,3±0,51*	24,9±0,32*
Опытная 4 (пневмония+ алантон)	146,8±7,41*	16,2±0,66*	25,1±0,32*

Развитие острой стафилококковой пневмонии у кроликов сопровождалось также индукцией процессов свободнорадикального окисления и угнетением активности антиоксидантной системы организма. Установлено, что все испытуемые настои оказывали выраженное антиоксидантное действие, ингибируя интенсивность перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует достоверное уменьшение концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови животных опытных групп. У животных, получавших указанные настои, содержание МДА уменьшалось более чем на 30% по сравнению с этим показателем у крыс контрольной группы. Наиболее выраженное уменьшение концентрации МДА отмечено на фоне введения настоев из травы фиалки душистой. Наряду с этим, на фоне введения настоев из испытуемых видов фиалок отмечалось повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы, что указывает на активацию эндогенной антиоксидантной системы организма под влиянием испытуемых фитопрепаратов.

Наиболее выраженная активация указанных ферментов отмечалась при введении настоев из травы фиалки трехцветной, фиалки душистой. При этом, в ряде случаев наблюдалось повышение активности ферментов практически до уровня физиологической нормы. Установлено, что антиоксидантная активность испытуемых настоев была аналогичной, а в ряде случаев превышала таковую у препарата сравнения – алантона (табл. 3).

Таблица 3

**Влияние настоев из растений рода фиалка на показатели интенсивности процессов свободнорадикального окисления и активность антиоксидантной системы кроликов на 7 сутки острой стафилококковой пневмонии**

Группы животных	Показатели		
	МДА, мкмоль/мл	СОД, мкмоль/мл	Каталаза, мкат/л
Интактная	7,4±0,47	25,1±1,01	8,8±0,29
Контрольная (пневмония+H <sub>2</sub> O)	15,5±0,35	11,2±0,23	4,3±0,12
Опытная 1 (пневмония+Фиалка трехцветная)	10,2±0,46*	18,4±1,07*	7,4±0,52*
Опытная 2 (пневмония+Фиалка душистая)	9,8±0,54*	17,3± 1,23*	6,3± 0,27*
Опытная 3 (пневмония+ Фиалка удивительная)	10,7± 0,52*	15,2± 1,21*	7,3± 0,52*
Опытная 4 (пневмония+ алантон)	11,8±0,41*	16,4±1,47*	9,23±1,24

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что настои из травы растений рода фиалка при курсовом введении животным обладают выраженной фармакотерапевтической эффективностью при повреждении дыхательных путей, способствуя нормализации морфофункционального состояния органов дыхания



на более ранних стадиях патологического процесса. Применение указанных настоев на фоне повреждений органов дыхания у животных сопровождается улучшением газообменной функции легких и снижением проявлений воспалительной реакции, ведущих к вышеперечисленным патоморфологическим изменениям.

**Выводы.** Установлено, что настои из травы фиалки трехцветной, фиалки душистой, фиалки удивительной обладают фармакотерапевтической эффективностью при стафилококковой пневмонии; их фармакотерапевтическая эффективность была сопоставима с таковой у препарата сравнения – алантона.

### Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – Т.1. – 540 с.; Т.2. – 608 с.
2. Методы определения активности каталазы / М.А. Королук [и др.] Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
3. Моран, Р. Лабораторная оценка снабжения тканей кислородом: газы крови и СО-оксиметрия / Р. Моран // Клиническая лабораторная диагностика. –1998. – №2. – С.25-32.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование; Семейства Раеoniaceae-Thymelaeaceae. – Л.: Наука, 1985. – 336 с.
5. Темирбулатов, Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Темирбулатов, Е.И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – №4. – С.209-211.
6. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С.678-681.
7. Anderson, M.E. Glutathion: chemical, biochemical and medicinal aspects / M.E Anderson, // Pt.A. – N.Y. – 1989. – P.333-405.
8. Molecular approaches to diagnosis of pulmonary diseases due to M. pneumoniae / M. Abele Horn [et al.] //J. clin. Microbial. –1998. – Vol.36, N5. –P.48-51.

## PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF PLANT GENUS VIOLA ON TREATMEN OF STAPHYLOCOCCAL PNEUMONIA

**M.B. Pokrovski**  
**R.A. Bubenichov**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: fg.ksmu@mail.ru*

In the article described the data of the pharmacotherapeutic effectiveness of infusions of herbs of *Viola tricolor* L., *Viola odorata* L., *Viola mirabilis* L. on staphylococcal pneumonia. Acute destructive staphylococcal pneumonia was reproduced to rabbits by injection with suspension of staphylococcus aureus strain 209 P into their right lungs. Staphylococcal pneumonia was studied for 3-7 days. In experiments were studied the general clinical status, the frequency of respiratory movements and the general morphology of peripheral blood. The state of the antioxidant system was investigated.

Key words: *Viola tricolor* L., *Viola odorata* L., *Viola mirabilis* L., herbs, staphylococcal pneumonia.



УДК 615.033, 615.356

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА РАДЕВИТ® АКТИВ

**К.С. Гузев**  
**С.А. Жучков**  
**В.Г. Никитин**

*ЗАО «Ретиноиды», г. Москва*

*e-mail: guzev3@yandex.ru*

В статье изложены экспериментальные данные по количественному определению жирорастворимых витаминов в крови крыс после однократной аппликации на кожу мази Радевит® актив и в/б введении масляного раствора эквивалентных количеств витаминов. Установлено, что при анализе экстрактов сыворотки крови на хроматограммах испытуемого раствора пиков, соответствующих 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>, не обнаружено. По результатам анализа ретинола пальмитата и  $\alpha$ -токоферола ацетата рассчитаны их основные фармакокинетические показатели, которые свидетельствуют, что при использовании препарата Радевит® актив относительная биодоступность этих субстанций выше, чем при в/б введении масляного раствора.

Ключевые слова: ретинола пальмитат,  $\alpha$ -токоферола ацетат, колекальциферол, препарат Радевит® актив, масляный раствор, кровь, фармакокинетика, всасывание, выделение.

Под товарным знаком Радевит®, владельцем которого является ЗАО «Ретиноиды», планируется выпуск крема для наружного применения, в состав которого входят жирорастворимые витамины: ретинола пальмитат (1%),  $\alpha$ -токоферола ацетат (0,5%) и колекальциферол (0,005%). Препарат Радевит® актив предназначен для ухода за здоровой кожей и для лечения кожных заболеваний. Он обладает репаративным, противовоспалительным и противозудным действием, нормализует процессы ороговения, усиливает защитную функцию кожи. Рекомендуются для комплексной терапии у больных ихтиозом и ихтиозиформными дерматозами, при лечении себорейного дерматита, трещин, эрозий и ожогов кожи, неинфицированных ран и язв, экзем, атопического дерматита, нейродермита, аллергического контактного дерматита (вне стадии обострения), псориаза, сухости кожи, а также для применения в качестве профилактики рецидивов хронических воспалительных и аллергических заболеваний кожи, после прекращения лечения глюкокортикостероидами (в подострый период), при легко раздражимой коже, в том числе с повышенной чувствительностью к косметическим средствам.

Целью данной работы является изучение фармакокинетики фармацевтических субстанций, входящих в лекарственное средство Радевит® актив.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили на половозрелых аутбредных крысах-самцах в возрасте 1,5–2 месяца, полученных из филиала ГУ НИЦ биомедицинских технологий РАМН «Столбовая» и выдержанных в карантине в течение двух недель до начала экспериментов. Опыты проводились в условиях вивария ЗАО «Ретиноиды». Все параметры содержания животных (температура, влажность, освещённость, корм, вода и др.) стандартизированы и соответствовали «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (1973). Уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Изучали изменения концентраций ретинола пальмитата (РП),  $\alpha$ -токоферола ацетата (ТА) и 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамина (2ОНD<sub>3</sub>) метаболита колекальциферола (D<sub>3</sub>) в крови крыс-самцов после однократного кожного нанесения в межлопаточной области спины 0,5 г/жив. препарата Радевит® актив и однократного внутривентрально введения 0,5 г/жив. масляного раствора, содержащего 1% РП, 0,5% ТФ и 0,005% D<sub>3</sub>. В качестве контроля наблюдались интактные животные и крысы, получавшие внутривентрально растительное масло. За 18 часов до забора крови у животных изымали корм. Эксперимент начинали в 8 часов утра. В течение этого времени животные полу-



чали только воду. Забор крови осуществляли из подъязычной вены в объеме 5-6 мл через 0,5, 1, 2, 4, 6, 24 и 48 ч в центрифужные пробирки. На каждую точку по 6 особей. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение 20-30 минут и затем центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об/мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили в холодильнике при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. О динамике всасывания компонентов препарата Радевит® актив судили по изменению концентрации в сыворотке крови экспериментальных животных РП, ТА и 2ОНД<sub>3</sub>.

Количественное определение РП, ТА и 2ОНД<sub>3</sub> в сыворотке крови проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Определение ретинола пальмитата и  $\alpha$ -токоферола ацетата. 0,1 мл сыворотки крови смешивали с 0,3 мл этилового спирта и обрабатывали ультразвуком в течение 1 мин. Затем добавляли 0,7 мл н-гексана, обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, периодически встряхивая, и центрифугировали в течение 5 мин при 1000 об/мин. Органическую фазу отбирали, переносили в конические пробирки и упаривали досуха в токе азота при комнатной температуре. Сухой остаток растворяли в 100 мкл метилового спирта и 50 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Использовали колонку Luna C18(2), 5 мкм (4,6x150 мм). Элюирующая система – метанол (100%), скорость потока – 1 мл/мин. Детектирование  $\alpha$ -токоферола ацетата осуществляли при 280 нм, ретинола пальмитата – при 325 нм.

Расчет содержания витаминов в сыворотке крови осуществляли методом внешнего стандарта. Растворы ретинола пальмитата и  $\alpha$ -токоферола ацетата с известной концентрацией обрабатывали аналогично пробам сыворотки крови.

Определение 2ОНД<sub>3</sub>. 1 мл сыворотки крови смешивали с 3 мл этилового спирта и обрабатывали ультразвуком в течение 1 мин. Затем добавляли 7 мл н-гексана, обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, периодически встряхивая, и центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин. Органическую фазу отбирали, а водную фазу повторно экстрагировали 5 мл н-гексана. Органические фазы объединяли и упаривали досуха в токе азота при комнатной температуре, остаток растворяли в 100 мкл смеси н-гексан – изопропиловый спирт (80:20). Предварительную хроматографическую очистку экстракта осуществляли на колонке (4,6x250 мм). Элюирующая система н-гексан – изопропиловый спирт (80:20). Фракцию, содержащую 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (по времени выхода стандарта), собирали в конические пробирки, упаривали досуха в токе азота, остаток растворяли в 100 мкл метилового спирта, и 50 мкл раствора вводили в хроматограф. Использовали колонку Luna C18(2), 5 мкм (4,6x150 мм), элюирующая система – метанол (100%), скорость потока – 1 мл/мин. Детектирование осуществляли при 265 нм.

Расчет фармакокинетических параметров препарата Радевит® актив проводили с помощью компьютерной программы Askid (Дорохов В.В. и Холодов Л.Е. 1996 г.). При расчетах использовали одночастевую модель с всасыванием.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel®. Правильность выбранной математической модели подтверждали максимальным совпадением фактического и расчетного содержания РП, ТА и 2ОНД<sub>3</sub> в сыворотке крови животных.

**Результаты и их обсуждение. Колекальциферол.** При анализе экстрактов сыворотки крови на хроматограммах испытуемого раствора пиков, соответствующих 2ОНД<sub>3</sub>, не обнаружено. При этом на хроматограмме стандартного раствора пик отчетливо виден, из чего следует, что содержание 2ОНД<sub>3</sub> находится ниже предела обнаружения. Колекальциферол является естественным компонентом кожи. Количество образования активных метаболитов колекальциферола в организме обратно пропорционально накоплению его в гепатоцитах и др. тканях. Т.е., чем больше его накопления в организме, тем меньше происходит образование его активных метаболитов. Поэтому его одноразовая доза не должна более чем в 10 раз превышать физиологическую дозу, то есть 5000 МЕ [1–3]. По-видимому, это и объясняет полученный результат.

**Ретинола пальмитат.** Из результатов анализа, представленных в табл. 1, видно, что начальное содержание РП в крови экспериментальных животных находится на уровне 0,7 мкг/100 мл. При однократном внутривенном введении масляного рас-





творя его концентрация в кровяном русле уже через 0,5 часа увеличивается практически в 10 раз (7,58±1,04 мкг/100 мл). В дальнейшем её рост отмечается на протяжении 2 часов. В продолжение следующих 2 часов она сохраняется на постоянном уровне. Через 6 часов отмечается достоверное снижение уровня РП в крови крыс, которое продолжается в течение следующих 48 часов. При этом концентрация РП снижается практически до первоначального уровня.

Таблица 1

**Концентрация ретинола пальмитата (мкг/100 мл) в сыворотке крови крыс после однократного внутрибрюшинного введения масляного раствора и однократной аппликации на кожу мази Радевит®актив (n=6)**

Время взятия крови, ч	Концентрация ретинола пальмитата (мкг/100 мл)	
	Масляный раствор	Препарат Радевит®актив
Интактные животные	0,74±0,06	0,78±0,19
0,5	7,58±1,04	1,00±0,39
1	37,8±0,90	54,70±3,13
2	63,3±25,1	110,4±28,0
4	61,3±22,1	78,07±8,23
6	28,6±2,6	13,84±1,08
24	8,00±1,41	3,33±0,61
48	1,37±0,22	0,73±0,41

Всасывание РП при однократной аппликации на кожу препарата Радевит®актив происходит с некоторым замедлением. Увеличение его содержания в крови животных отмечается лишь через 1 час (54,70±3,13 мкг/100 мл). Через 2 часа обнаруживается его максимальная концентрация в кровотоке крыс – 110,4±28,0 мкг/100 мл. Через 4 часа после нанесения мази его концентрация начинает снижаться, и это снижение продолжается на протяжении последующих 48 часов.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что при однократном внутрибрюшинном введении масляного раствора РП поступает в кровь довольно быстро. Его максимальное содержание в крови наступает через 2 часа после введения и через «плато», продолжающееся до 4 часов, начинает снижаться, достигая к 48 часам первоначального значения. Всасывание РП из препарата идёт с некоторым замедлением. Кроме того, отмечено, что его максимальная концентрация в крови практически в 2 раза выше, чем при внутрибрюшинном введении, но снижение его высокого уровня начинается уже через 4 часа после нанесения препарата.

**α-Токоферола ацетат.** Содержание ТА в крови в группе интактных животных находится в пределах от 170 до 200 мкг/100 мл (табл. 2). После однократного внутрибрюшинного введения масляного раствора его концентрация в крови через 0,5 часа достигает 265 мкг/100 мл. Максимальная концентрация ТА в крови обнаружена через 2 ч (603,6±141,7 мкг/100 мл) и сохраняется в течение 6 часов после введения. Через 24 часа обнаружено снижение уровня витамина Е до 229,4±16,9 мкг/100 мл. Через 48 часов концентрация ТА снижается до первоначального уровня.

Таблица 2

**Концентрация α-токоферола ацетата (мкг/100 мл) в сыворотке крови крыс после однократного внутрибрюшинного введения масляного раствора и однократного нанесения на кожу препарата Радевит®актив (n = 6)**

Время взятия крови, ч	Концентрация α-токоферола ацетата (мкг/100 мл)	
	Масляный раствор	препарат Радевит®актив
Интактные животные	170,5±8,8	200,3±14,3
0,5	265,5±41,2	211,4±18,8
1	587,9±75,6	211,2±7,6
2	603,6±141,7	265,5±15,2
4	512,9±150,0	346,2±27,2
6	560,2±110,1	250,1±53,4
24	229,4±16,9	240,5±29,7
48	178,3±16,0	229,5±58,0



При однократной аппликации на кожу препарата всасывание ТА идёт более медленно. Рост концентрации витамина Е обнаруживается лишь ко второму часу ( $265,5 \pm 15,2$  мкг/100 мл). Максимальное содержание ТА в крови, равное  $346,2 \pm 27,2$  мкг/100 мл, отмечено через 4 часа после аппликации препарата. Затем оно медленно снижается, достигая практически первоначального уровня к 48 часам.

Таким образом, поступление в кровь ТА при однократном внутривенном введении в виде масляного раствора идёт довольно активно уже в первые часы после введения препарата. Его максимальное содержание наблюдается через 2 часа и сохраняется на этом уровне в течение 6 часов. Через 48 часов количество ТА в крови снижается до первоначального уровня. При однократном нанесении препарата на кожу рост концентрации в крови ТА отмечается лишь к 2 часам, что свидетельствует о замедленном его всасывании из препарата. Максимальное содержание обнаружено через 4 часа. Уже через 6 часов после аппликации препарата концентрация витамина Е в крови крыс снижается до базового уровня.

Результаты расчетов основных фармакокинетических параметров представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

**Основные параметры фармакокинетики ретинола пальмитата после однократного в/б введения масляного раствора, содержащего ретинола пальмитат,  $\alpha$ -токоферола ацетат и холекальциферол, и аппликации препарата Радевит® актив**

Параметр	Единица измерения	Величина	
		Масляный раствор	Препарат Радевит® актив
Константа всасывания (резорбции)	1/ч	0,0056	0,0077
Константа выделения (элиминации)	1/ч	0,0056	0,0072
Максимальная концентрация	мкг/мл	0,49	0,81
Время наступления максимальной концентрации	ч	2,66	2,1
Период полувыведения	час	2,30	1,6
Клиренс	мл/мин	397	336
Объем распределения	мл	78978	46690
Площадь под кривой	мкг/ч/мл	251	297
Относительная биодоступность	%	100	118

Таблица 4

**Основные параметры фармакокинетики  $\alpha$ -токоферола ацетата после однократного в/б введения масляного раствора, содержащего ретинола пальмитат,  $\alpha$ -токоферола ацетат и холекальциферол, и аппликации препарата Радевит® актив**

Параметр	Единица измерения	Величина	
		Масляный раствор	Препарат Радевит® актив
Константа всасывания (резорбции)	1/ч	0,0251	0,0199
Константа выделения (элиминации)	1/ч	0,0008	0,0002
Максимальная концентрация	мкг/мл	5,89	2,95
Время наступления максимальной концентрации	ч	2,08	6,02
Период полувыведения	час	14,5	59,0
Клиренс	мл/мин	11,94	6,25
Объем распределения	мл	15003	32212
Площадь под кривой	мкг/ч/мл	8373	16001
Относительная биодоступность	%	100	191%

Анализ рассчитанных параметров фармакокинетики РП показывает, что как при в/б введении масляного раствора, так и при аппликации на кожу препарата РП быстро поступает в кровь и выводится из неё. Об этом свидетельствуют низкие значения констант всасывания и выделения. Максимальная концентрация РП в крови животных при в/б введении масляного раствора равняется 0,49 мкг/мл, против



0,81 мкг/мл при аппликации препарата. Т.е. при использовании препарата максимальная концентрация субстанции в крови на 40 % выше, чем при введении масляного раствора.

Следует отметить и тот факт, что время достижения максимальной концентрации при аппликации препарата составляет 2,1 ч, в то время как при введении масляного раствора – 2,66 ч, несмотря на отмеченное нами ранее некоторое замедление поступления РП в кровь животных при аппликации препарата. При в/б введении масляного раствора освобождение крови от лекарственного вещества идёт с большей скоростью. Об этом свидетельствуют значения клиренса, которые при аппликации препарата на 15 % ниже в сравнении с введением раствора. В итоге, площадь под фармакокинетической кривой при аппликации препарата составляет 297 мкг/ч/мл, а при введении масляного раствора – 251 мкг/ч/мл. Анализ этого показателя свидетельствует, что относительная биологическая доступность РП из препарата на 18 % выше, чем при в/б введении масляного раствора.

Анализ рассчитанных параметров фармакокинетики ТА свидетельствует, что исследуемая субстанция при в/б введении поступает в кровь с большей скоростью, чем при аппликации препарата. Согласно расчётам максимальная концентрация ТА наступает через 2,08 часа и составляет 5,89 мкг/мл, при аппликации препарата – через 6,02 часов и составляет – 2,95 мкг/мл, что в два раза меньше. Фаза выделения вещества при в/б введении смеси характеризуется константой элиминации, равной 0,0008 1/ч, периодом полувыведения в 14,5 часов и общим клиренсом в 11,94 мл/мин. При аппликации препарата Радевит®актив выделение ТА идёт медленнее. Константа элиминации, описывающая скорость снижения концентрации, составляет 0,0002 1/ч, что в 4 раза меньше, чем при в/б введении масляного раствора. Период полувыведения увеличивается в 4 раза и составляет 59 часов. При этом в 2 раза снижается клиренс – показатель скорости очищения биологических жидкостей и тканей организма от препарата. Все эти параметры свидетельствуют, что несмотря на быстрое поступление ТА в кровь и высокое его содержание в крови при в/б введении различная кинетика его элиминации в значительной степени влияет на его биологическую доступность. Расчёт площади под «фармакокинетической кривой» при различных путях введения ТА свидетельствует, что при использовании препарата Радевит®актив она в 2 раза выше, чем при введении масляного раствора. Это в свою очередь увеличивает относительную биодоступность ТА из препарата на 91 % по сравнению с в/б введением масляного раствора.

Таким образом, поступление в кровь ТА при в/б введении масляного раствора идёт с большей скоростью. При этом время наступления максимальной концентрации в 3 раза меньше, а абсолютное значение максимальной концентрации в 2 раза больше. Однако кожный путь нанесения препарата Радевит®актив изменяет фазу его выделения, в результате чего в 2 раза увеличивается площадь под фармакокинетической кривой и на 91 % повышается его относительная биодоступность.

**Выводы.** 1. При анализе экстрактов сыворотки крови на хроматограммах испытуемого раствора пиков, соответствующих 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамину D<sub>3</sub>, не обнаружено.

2. После однократной аппликации препарата Радевит®актив в кровоток наиболее быстро и полно поступает ретинола пальмитат, незначительно повышается концентрация в крови  $\alpha$ -токоферола ацетата.

3. Относительная биодоступность витамина А при использовании препарата Радевит®актив выше на 18 %, чем при внутрибрюшинном введении масляного раствора.

4. Поступление  $\alpha$ -токоферола ацетата через кожу сопровождается изменением его фармакокинетики в сторону удлинения фазы выведения.

5. Относительная биологическая доступность ретинола пальмитата и  $\alpha$ -токоферола ацетата полностью согласуется с экспериментальными данными, полученными ранее при исследовании препарата Радевит® (рег. номер РN000330/01).

6. Применение препарата Радевит®актив, содержащего ретинола пальмитат,  $\alpha$ -токоферола ацетат и холекальциферол, целесообразно осуществлять вечером, перед сном.



### Литература

1. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон./ Г.Я. Шварц. – М.: Из-во «Анахарсис», 2005. – 150 с.
2. Saarem, K. 25-Hydroxylation of 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin D-3 in rat and human liver / K. Saarem, Jan I. Pedersen // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. – General Subjects. 1985. – V. 840. – № 1. – P. 117–126.
3. Transport of Vitamin D, from Rat Intestine. / S. Dueland [et al.] // *J. Biological Chemistry*. 1982. – V. 257, №. 1. – P. 146–150.

## STUDY OF SOME PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF DRUG RADEVIT® ACTIVE

The article presents experimental data for quantification of fat-soluble vitamins in the blood of rats after a single application to the skin ointments Radevit®active and intraperitoneal injection of an oil solution of equivalent amounts of vitamins. Established that the analysis of extracts of blood serum in the chromatograms of the test solution peaks corresponding to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> wasn't found. According to the analysis of retinol palmitate and  $\alpha$ -tocopherol acetate were calculated their main pharmacokinetic parameters, which indicate that when using the drug Radevit®active relative bioavailability of these substances is higher than after intraperitoneal injection of oil solution.

**K.S. Guzev**  
**S.A. Zhuchkov**  
**V.G. Nikitin**

*“Retinoids”, Moscow*

*e-mail: guzev3@yandex.ru*

Key words: retinol palmitate,  $\alpha$ -tocopherol acetate, coilecalciferol, Radevit®active, oil solution, blood, pharmacokinetics, absorption, selection.



УДК 615.322:547.972.062:543

## ИЗУЧЕНИЕ КАПИЛЛЯРОУКРЕПЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЯ С ЭКСТРАКТОМ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО

**И. В. Жилина**  
**З.Ф. Степанова**  
**Ю.А. Огурцов**  
**Г. А. Голова**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

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

Гель с экстрактом лабазника в условиях описанного эксперимента оказывает заметное капилляроукрепляющее действие, достоверное по отношению к контролю, и проявляет более высокую тенденцию к указанному действию, чем гель троксевазин 2%.

Ключевые слова: гель с экстрактом лабазника, капилляроукрепляющее действие, гель троксевазин.

Заболевания, возникающие вследствие врожденной или приобретенной недостаточности клапанного аппарата вен и характеризующиеся наличием отека, боли и трофических расстройств мягких тканей разной степени выраженности, объединяют термином «хроническая венозная недостаточность». По данным отечественной и зарубежной статистики, варикозной болезнью страдает 30% женщин и 10% мужчин, причем наиболее подвержены заболеванию люди самого трудоспособного возраста – от 20 до 40 лет. Ретикулярный варикоз и телеангиоэктазии наблюдаются у 80–85% беременных женщин.

Предотвратить развитие симптомов венозной недостаточности можно с помощью своевременной профилактики. С этой целью используют венотонизирующие лекарственные средства (флебопротекторы).

В настоящее время венотонизирующие лекарственные средства местного действия представлены, в основном, импортными аналогами.

Необходимость создания лекарственных форм и расширения ассортимента лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний вен нижних конечностей, имеет ряд теоретических и социально-экономических предпосылок. Социально-экономическая сторона этой проблемы состоит в возможности максимального удовлетворения потребности в таких лекарственных препаратах в сочетании с минимальными затратами на их производство и приобретение. Производство мягких лекарственных форм венотонизирующего действия во многих зарубежных странах осуществляется десятками фирм, а их номенклатура исчисляется сотнями наименований. В России ассортимент таких лекарственных препаратов пока скромнее, однако они очень важны, т.к. своевременная профилактика или лечение патологий клапанного аппарата вен позволяет предотвратить неприятные последствия венозной недостаточности.

Мази и гели являются традиционной лекарственной формой для наружного применения, что обусловлено их простотой и естественностью с технологико-экономических позиций [2]. В настоящее время они выпускаются несколькими российскими производителями, но по составу их нельзя назвать разнообразными, в том числе и в отношении используемых фитокомпонентов. Для лечения и профилактики патологий вен, помимо синтетических лекарственных средств, издавна применялись такие растения, как каштан конский, арника горная, гинкго, обладающие венотонизирующим, противовоспалительным, капилляроукрепляющим действием. Очень важно, что растительные объекты могут применяться длительное время, не вызывая при этом токсических эффектов [1].

Распространённым отечественным сырьём является лабазник вязолистный. Лабазник вязолистный – *Filipendula Mill. ulmaria (L) Maxim* (сем. Розоцветных) – многолетнее травянистое растение со стеблем высотой до 2 м, с густым метельчатым соцветием душистых желто-белых цветков. Сырьем являются цветки лабазника вязолистного, собранные во время цветения, с конца июня до середины августа [4]. Химический



состав лабазника вязолистного достаточно хорошо изучен. Цветки лабазника вязолистного содержат дубильные вещества пиррогаловой группы, флавоноиды (рутин, авикулярин, гиперозид, кверцетин, лютеолин, кемпферол), фенолкарбоновые кислоты (галловая, салициловая), фенольные гликозиды (спиреин, гаултерин, кумарин, изосалицилин, монотропитин), высшие жирные кислоты (стеариновая, линолевая), оксикоричные кислоты (кофейная, хлорогеновая), полисахариды (водорастворимый комплекс, пектиновые вещества, гемицеллюлоза) [3]. Фитохимический состав цветков лабазника вязолистного разнообразен в качественном отношении и богат по количеству содержащихся биологически активных веществ, что позволяет прогнозировать использование этого сырья в различных направлениях. Резервы использования этого объекта велики, прежде всего это касается группы фенольных соединений. Интересными представляются такие направления их действия, как капилляроукрепляющее, противовоспалительное и ранозаживляющее. Нами был разработан гель, содержащий спирто-водный экстракт лабазника на гидрофильной основе, и изучено его капилляроукрепляющее действие.

Одним из направлений исследования микроциркуляции является изучение транскапиллярного обмена, в значительной степени обеспечиваемого проницаемостью стенки капилляра, т.е. её способностью избирательно пропускать различные вещества, в том числе и красители. Нарушение проницаемости мембран капилляров наблюдается при самых различных заболеваниях и состояниях, среди которых воспалительные и аллергические проявления, васкулиты, инфекционные процессы, интоксикации.

Капилляроукрепляющее действие геля с экстрактом лабазника обыкновенного изучали на белых беспородных крысах-самках массой 180–200 г по методу К.Н. Монаковой (1956). Животные были разбиты на 3 группы по 6 особей в каждой. Первая группа – интактные животные. Второй группе на предварительно депелированную переднюю брюшную стенку в течение трех дней, предшествовавших опыту, (1 раз в день) и за 30 мин до эксперимента тонким слоем наносили гель с экстрактом лабазника обыкновенного. Третья группа получала официальный гель 2% троксевазин по аналогичной схеме в качестве препарата сравнения (аналог по действию). Капилляроукрепляющее действие изучали на 4-й день от начала нанесения геля. В день опыта через 30 мин после последнего нанесения геля в вену хвоста вводили 1 мл на 100 г массы 0,5% раствора трипанового синего в 0,9% растворе NaCl. Через 30 с на кожу передней брюшной стенки наносили каплю ксилола. Регистрировали время появления петехий и отчетливого их прокрашивания. Результаты представлены в таблице.

Таблица

**Сравнительная оценка влияния геля лабазника и геля троксевазин на уменьшение сосудистой проницаемости у крыс (с и % от контроля)**

Группы	Время появления петехий (с)	% от контроля	Время отчетливого прокрашивания петехий	% от контроля
Контроль	86"7"	100%	114"10"	100%
Гель с экстрактом лабазника	136"9" P<0,05	158%	148"8" P<0,05	172%
Гель троксевазин	121"6" P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	141%	136"7" P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	157%

*Примечание:* P – по отношению к контролю;

P<sub>1</sub> – по отношению к гелю с экстрактом лабазника.

Как видно из таблицы, в контроле время появления петехий составляло в среднем 86"7" с; время отчетливого прокрашивания 114"10" с. Эти показатели мы приняли за 100%. Гель с экстрактом лабазника в условиях нашего эксперимента повышал относительно контроля время появления петехий до 136"9" и время отчетливого прокрашивания до 148"8" (P<0,05). В группе животных, получавших гель троксевазин, эти показатели составляли соответственно 121"6" и 136"7" с. В процентном выражении это выглядит следующим образом. Гель с экстрактом лабазника повышал время появления петехий на 158% и время отчетливого прокрашивания на 172%, тогда как в группе,



получавшей троксевазин, эти показатели были соответственно 141% и 157%. Различия между контролем и обеими опытными группами статистически достоверны ( $P < 0,05$ ). Гель с экстрактом лабазника проявлял несколько большую тенденцию в капилляроукрепляющем действии, чем гель троксевазин, однако различия статистически не достоверны ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, гель с экстрактом лабазника в условиях описанного эксперимента оказывает заметное капилляроукрепляющее действие, достоверное по отношению к контролю, и проявляет более высокую тенденцию к указанному действию, чем гель троксевазин 2%.

### Литература

1. Барнаулов, О.Д. Фармакологические свойства галеновых препаратов из цветков *Filipendula ulmaria* (L) Maxim. / О.Д. Барнаулов [и др.] // Растительные ресурсы. – 1979. – Т. 15, вып.3. – С. 399-407.
2. Барнаулов, О.Д. Химический состав и первичная оценка препаратов из цветков лабазника вязолистного / О.Д. Барнаулов [и др.] // Растительные ресурсы. – 1977. – Т. 13, вып. 4 – С 661-669.
3. Бобылев, Р.В. Технология лекарственных форм: учеб. для студ. фармац. вузов / Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова. – М.: Медицина, 1991. – Т 2. – 144 с.
4. Химический состав и первичная оценка фармакологических свойств препаратов из цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim / Барнаулов, О.Д. [и др.] // Растительные ресурсы. – 1977. – Т. 13, вып. 1. – С.661-668.

## THE STUDY OF CAPILLARY STRENGTHENING GEL WITH EXTRACT OF FILIPENDULA ULMARIAE

**I.V. Zhilina**  
**E. Ph. Stepanova**  
**Y.A. Ogurcov**  
**G.A. Golova**

*Pjatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

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

The capillary-enhancing activity of the gel with *Filipendula ulmaria* extract has been studied in 30 minutes after the last gel application. 1 ml per 100 g of the 5% blue solution in 0,9% NaCl solution was injected into the tail vein. In 30 sec a drop of ksilol was applied on the skin of the fore peritoneal wall, the time of the peteches emergence and their distinct coloration was registered.

Under experimental conditions gel with *Filipendula ulmaria* extract has been shown to exert a marked capillary-strengthening action a much higher tendency to the action mentioned than 2% troxevasin gel.

Key words: gel with *Filipendula ulmaria* extract, capillary-strengthening action, troxevasin gel



## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 615.225:615.453.2

### РАЗРАБОТКА СОСТАВА МОДЕЛЬНОЙ СМЕСИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

**Е.Ю. Тимошенко**  
**Д.И. Писарев**  
**О.В. Воронкова**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: juniper05@mail.ru*

Одна из ведущих причин смертности населения – заболевания сердечно-сосудистой системы. Основной фактор риска развития ишемической болезни – повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови.

Разработан состав модельной смеси с целью создания препарата с гипохолестеринемическим действием. В состав модельной смеси включены симвастатин – препарат из группы статинов, снижающий синтез холестерина, и резвератрол – природный антиоксидант, уменьшающий перекисное окисление липидов мембран клеток сосудистой стенки. Методом УФ-спектрофотометрии установлено отсутствие химического взаимодействия компонентов модельной смеси, что позволяет её рекомендовать для дальнейших исследований.

Ключевые слова: гипохолестеринемическое действие, модельная смесь, симвастатин, резвератрол, химическая совместимость.

По данным статистики, одной из ведущих причин смертности населения являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульты составляют 70,5% общей смертности населения. Основным риском развития ишемической болезни является повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови и пониженный уровень липопротеидов высокой плотности [2].

Целью данной работы явилась разработка состава модельной смеси для создания препарата с гипохолестеринемическим действием, рекомендуемой для лечения и профилактики ишемической болезни сердца.

Из всех имеющихся в арсенале врачей лекарственных средств для борьбы с повышенным уровнем холестерина в крови особую роль играют статины. Статины являются новой и наиболее эффективной группой холестеринпонижающих препаратов, которые радикально изменили подход к профилактике ИБС и ее осложнений, оттеснив на второй план традиционные гиполипидемические средства – никотиновую кислоту, фибраты и анионообменные смолы [2].

Механизм действия статинов заключается в подавлении синтеза холестерина (ХС), который синтезируется в печени из мевалоната. Образование мевалоната регулируется ферментом 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазой. В результате подавления данного фермента статинами уменьшается образование мевалоната и холестерина [4].

Но препараты внутри одного класса нельзя уравнивать. Нельзя заслуги симвастатина автоматически переносить на остальные статины только потому, что все они статины.

Для модельной смеси был выбран симвастатин, так как среди доступных статинов он обладает наибольшей эффективностью [2].





Помимо симвастатина в состав модельной смеси введён антиоксидант. Использование антиоксидантов обусловлено тем, что при гиперлипидемиях наблюдается активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое играет важную роль в формировании атеросклероза. Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких продуктов, как липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, может привести к повреждению и увеличению проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ. Препаратами, ограничивающими активность процессов свободнорадикального окисления, являются антиоксиданты [4]. В качестве антиоксидантной составляющей модельной смеси было выбрано полифенольное соединение красного вина, обладающее антиоксидантными свойствами, – резвератрол.

Предполагаем, что сочетанное применение симвастатина и резвератрола в одной лекарственной форме позволит более эффективно бороться с повышенным уровнем холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови.

**Экспериментальная часть.** При изготовлении модельной смеси необходимо удостовериться в отсутствии химического взаимодействия между субстанциями, входящими в состав прописи.

Химическая совместимость ингредиентов устанавливалась при помощи метода УФ-спектрофотометрии. Для этого регистрировали УФ-спектры субстанций по отдельности. Предварительно субстанции симвастатина и резвератрола растворяли в спирте этиловом 96%-ном и спектры регистрировали на спектрофотометре СФ-56. Полученные результаты представлены на рис. 1 и 2.

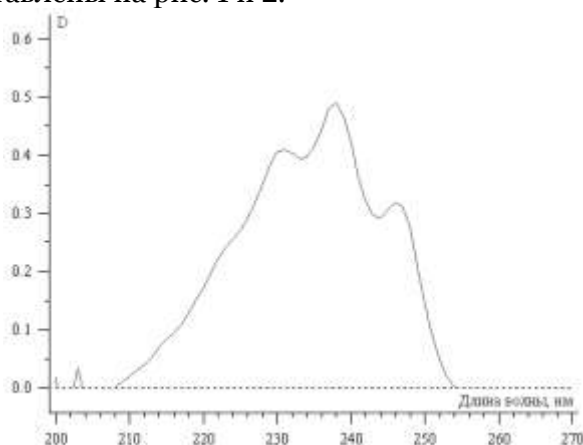


Рис. 1. УФ-спектр симвастатина в спирте этиловом 96%-ном

В спектре симвастатина наблюдались три максимума поглощения  $\lambda_{\text{max}}$  231 нм, 238 нм, 246 нм.

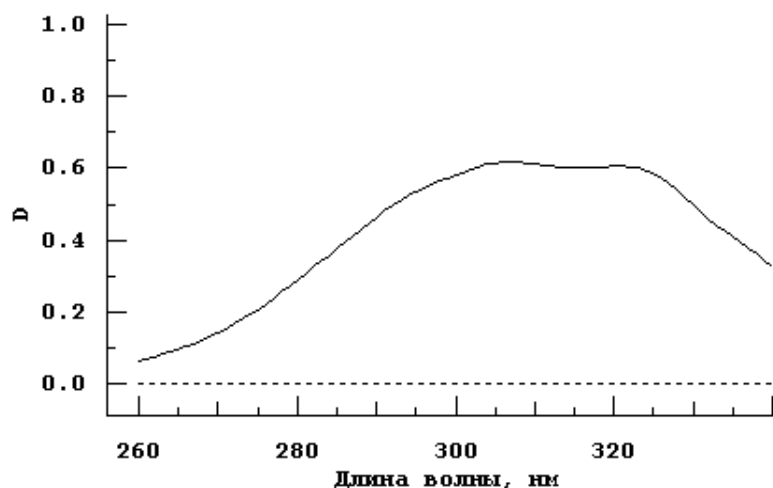


Рис. 2. Спектр резвератрола в спирте этиловом 96%-ном



В спектре резвератрола наблюдался один максимум поглощения  $\lambda_{\max}$  307 нм и плечо при длине волны 318 – 319 нм.

Из рис. 1 и 2 следует, что максимумы поглощения симвастатина и резвератрола лежат в разных областях УФ-спектра.

Следующим этапом исследования стало непосредственное изготовление обозначенной модельной смеси.

Модельная смесь была приготовлена по следующей прописи:

Simvastatini 0.014

Resveratrolis 0.01

Lactosi 0.076

Misce ut fiat pulvis

Da tales doses N. 10.

Соотношения компонентов взяты исходя из рекомендуемой разовой дозы симвастатина и резвератрола.

В качестве наполнителя была использована лактоза (молочный сахар), так как она отвечает всем требованиям, предъявляемым для вспомогательных веществ, вводимых в состав порошков: смеси с молочным сахаром длительное время не расслаиваются, так как плотность его близка к плотности многих веществ; молочный сахар менее гигроскопичен и порошки не теряют сыпучести при хранении; лактоза – наиболее индифферентный из всех вспомогательных веществ [1].

В полученной модельной смеси устанавливали отсутствие химического взаимодействия между компонентами, которое может дать исследование их максимумов УФ-поглощения, при условии, что УФ-спектры компонентов поглощают в разных областях спектра и не перекрываются между собой. При наличии химического взаимодействия обычно изменяется спектр поглощения веществ.

Для получения УФ-спектра модельной смеси её растворяли в спирте этиловом 96%-ном так как оба компонента в нём растворимы, фильтровали и регистрировали УФ-спектры фильтрата в области 210 – 340 нм.

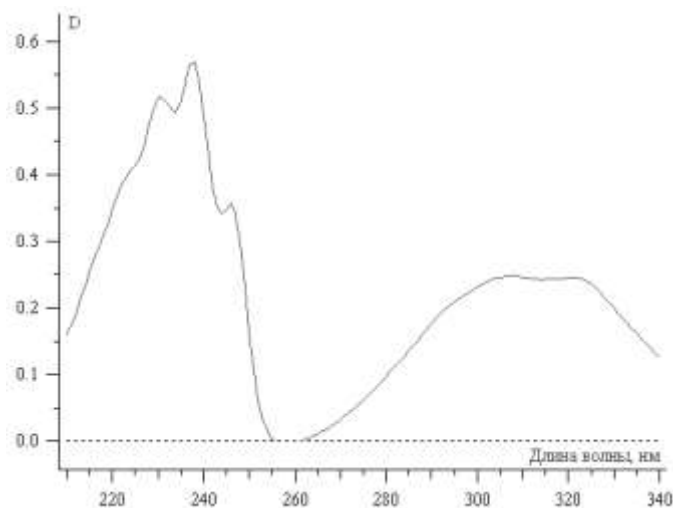


Рис. 3. Спектр симвастатина с резвератролом в спирте этиловом 96%-ном

Максимумы наблюдались при длине волны 231 нм, 238 нм, 246 нм, 307 нм. Смещения максимумов не происходило, спектры между собой не перекрывались.

Таким образом, было установлено, что химической несовместимости на данном этапе исследования не наблюдается и возможны дальнейшие исследования в этой области.

**Выводы.** Из препаратов, применяемых для лечения ИБС, наиболее перспективны для комбинирования группы статинов и антиоксидантов.



Выбранным для модельной смеси статином является симвастатин – он наиболее эффективен и безопасен при длительном применении в терапии ИБС.

То, что в различных исследованиях была доказана эффективность полифенольных соединений красного вина, в т.ч. резвератрола при профилактике ИБС, позволило взять именно эту субстанцию в качестве антиоксидантной составляющей изучаемой смеси.

На данном этапе эксперимента не было обнаружено химической несовместимости компонентов модельной смеси, что позволяет проводить дальнейшие исследования в будущем по её возможному выявлению.

### Литература

1. Ажгихин, И.С. Технология лекарств / И.С. Ажгихин. – М.: Медицина, 1980.
2. Кухарчук, В.В. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией / Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л. И. и соавт. // Кардиология. – 2003. – №5.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна. – 2006.
4. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – Вып. 5.

## DEVELOPING COMPOSITION OF MODEL MIXTURE FOR CREATE DRUG WITH HYPOCHOLESTERINEMIC ACTION

**E.Yu. Timoshenko**

**D.I. Pisarev**

**O.V. Voronkova**

*Belgorod State University*

*e-mail: junipero5@mail.ru*

The disease of heart-vessels systems is a main cause of death-rate in the world. The principal risk-factor of coronary disease is increase of cholesterol and low density lipoproteins. We developed the composition of model mixture to create drug with cholesterol lowering action. The main component of drug is symvastatin. This is medicine of statines, which lowers the rate of cholesterol and lowers the density of lipoproteins. We established the lack of chemical interaction between mixture components.

That is why we can recommend this composition for further investigation.

Key words: cholesterol lowering action, model mixture, symvastatine, resveratrol, chemical compatible.



УДК 615.454.811.014.015

## РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ СУББУКАЛЬНОГО ЛИПОСОМАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ИНСУЛИНОМ

**М.А. Огай<sup>1</sup>**  
**Э.Ф. Степанова<sup>2</sup>**  
**Е.Т. Жилиякова<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> Воронежский  
государственный университет

<sup>2)</sup> Пятигорская  
государственная  
фармацевтическая  
академия

<sup>3)</sup> Белгородский  
государственный  
университет

e-mail: [marinfarm@yandex.ru](mailto:marinfarm@yandex.ru)

Достоинства липосом как носителей лекарственных средств очевидны: полученные из природных фосфолипидов липосомы полностью биodeградируемы и биосовместимы, пригодны для включения в них многих фармакологических агентов, в том числе ферментов, гормонов и др. Липосомы, полученные по методу обращения фаз, в наибольшей степени предохраняют инсулин от разрушения. Нами был разработан суббукальный гель с липосомальным инсулином. Инновационный суббукальный способ введения инсулина исключает разрушение инсулина под воздействием ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышается комплаентность больных сахарным диабетом, и снижается риск развития осложнений. Суббукальное введение липосомального инсулина вызывает улучшение состояния крыс с тяжелым аллоксановым сахарным диабетом, снижает у них гипергликемию и увеличивает продолжительность жизни. Уменьшение гликемии отмечается через 1 ч после введения препарата, нарастая к 4 ч.

Ключевые слова: липосомы, суббукальный гель, инсулин, аллоксановый диабет, гипергликемия.

Эволюция в лечении сахарного диабета (СД), который еще в начале XX века был смертельным заболеванием, а уже в обозримом будущем перестанет считаться патологией, которая ограничивает качество жизни и создает серьезные барьеры при реализации больными своих возможностей, очевидна. В настоящее время продолжают развиваться в области новых средств инсулинотерапии. Причем они ведутся как в изыскании принципиально новых лекарственных средств (ЛФ), так и в совершенствовании старых.

Несмотря на очевидный прорыв в технологии препаратов лечения СД, сочетающих в себе последние достижения науки, они еще не могут занять ведущее место в инсулинотерапии. Это связано с тем, что еще не закончены многоцентровые испытания, доказывающие эффективность и безопасность. Кроме того, все они преимущественно обладают коротким действием, поэтому не являются полноценной альтернативой традиционным лекарственным формам инсулинотерапии и могут рассматриваться лишь как временная замена или дополнение.

Большинство разрабатываемых неинъекционных форм инсулинов — инсулины короткого действия, поэтому необходима дальнейшая работа над созданием аналогичных форм инсулинов длительного действия.

В последние годы реализован ряд более или менее удачных попыток создания орального инсулина, включая упаковку инсулина в липосомы.

При оптимальном подборе липидного состава липосомы обладают высокой емкостью для соединений белковой природы, а составляющие их липиды, в отличие от синтетических полимерных капсул, являются эндогенным материалом, который включается в обычные пути метаболизма [1].

Достоинства липосом как носителей лекарственных средств очевидны: полученные из природных фосфолипидов липосомы, в отличие от полимерных систем доставки, полностью биodeградируемы и биосовместимы, пригодны для включения в них многих фармакологических агентов, в том числе ферментов, гормонов, витаминов, антибиотиков, иммуномодуляторов, цитостатиков и др. [2, 3, 4].

Защищенность инсулина от разрушения ферментами определяется эффективностью встраивания инсулина, зависящей от метода приготовления липосом. Так, липосомы, полученные по методу обращенных фаз (упариванием органического раство-



рителя из эмульсии липид — вода), в наибольшей степени предохраняют инсулин от разрушения [5].

Проанализировав все выше изложенное, нами был разработан суббукальный гель с липосомальным инсулином. Суббукальный способ введения инсулина исключает разрушение инсулина под воздействием ферментов ЖКТ, повышается комплаентность больных СД, и снижается риск развития осложнений.

**Материал и методика.** Липосомы, содержащие инсулин, были получены методом обращения фаз. Данный метод позволяет иммобилизовать от 67 до 78 % действующего вещества. Выбранный способ приготовления липосом имел следующие достоинства: он технологичен, давал возможность в производственных условиях включать в липосомы гидрофильный инсулин; позволял максимально исключить загрязнение липосом посторонней микрофлорой в процессе их получения, за счет использования хлороформа, являющегося хорошим дезинфектантом; метод давал возможность частичной автоматизации; разработанный замкнутый технологический цикл значительно может улучшить условия труда и экономические показатели производства. Лецитин в количестве 30 мг растворяли в 3 мл смеси эфира с хлороформом в соотношении 2:1 и вносили в круглодонную колбу роторного испарителя объемом 100 см<sup>3</sup>. Включаемый материал — инсулин — в 0,01 М фосфатном буфере рН 7,5 добавляли в объеме 1 мл к раствору фосфолипидов в органической фазе и обрабатывали ультразвуком частотой 22 кГц и мощностью 500 Вт (аппарат УЗДН-2Т) в течение 30 секунд дважды. Образование эмульсии типа «вода в масле». Колбу с эмульсией присоединяли к роторному испарителю и при вращении колбы постепенно понижали давление так, чтобы не происходило кипения органического растворителя, который полностью удаляли. Об окончании выпаривания судили по образованию геля в колбе и исчезновению запаха органического растворителя. Колбу снимали с испарителя, к образовавшемуся гелю добавляли 5 мл 0,01 М фосфатного буфера (рН 7,5) и встряхивали до образования однородной структуры суспензии.

Далее, проводили получение из липосомального инсулина суббукального геля с помощью вспомогательных веществ: аэросила, крахмала.

Биологические исследования разработанной лекарственной формы исследовали по показателю — раздражающее действие суббукального геля с инсулином (при 10-дневной аппликации на слизистую оболочку ротовой полости) и на содержание глюкозы в крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Исследование раздражающего действия выполнено на 20 крысах-самцах линии Вистар массой 300-350 грамм, которые были разделены на 2 группы по 10 животных в каждой. Животным контрольной группы в течение 10 дней однократно прикладывали к слизистой оболочке десны тампон, смоченный физиологическим раствором. Животным опытной группы в течение 10 дней ежедневно однократно наносили суббукальный гель с инсулином на слизистую десны. После этого проводили визуальный осмотр слизистой животных опытной и контрольной групп.

Модель аллоксанового диабета была создана путём внутрибрюшинного введения аллоксана гидрата экспериментальным животным — крысам — в дозе 170 мг/кг. Диабет развился на 4-е сутки после введения препарата [6].

Забор крови проводили из хвостовой вены и измеряли уровень глюкозы в трех экспериментальных группах по шесть животных в каждой, которые получали: 1-я группа животных — инсулин с аэросилом суббукально; 2-я группа животных — липосомы без инсулина с аэросилом суббукально; 3-я группа животных — на слизистую оболочку полости рта апплицирован суббукальный гель с липосомальным инсулином.

Измерение глюкозы проводили с помощью портативного биохимического анализатора крови модели CardioChek, используя тест-полоски.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на ПЭВМ типа IBM PC/AT Pc с использованием пакета прикладных программ. Проверка гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов полученных данных осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона на уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Статистическая достоверность изменений оценивалась с использованием теста Стью-



дента для непарных выборок. Все статистические тесты проводились для двусторонней гипотезы при уровне статистической значимости – 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Проведено исследование раздражающего действия суббукального геля с инсулином. Видимых отличий слизистой десны животных опытной и контрольной группы не отмечено, не выявлено покраснения, отека слизистой и других изменений, указывающих на раздражающее действие геля.

Исследовали влияние разработанного суббукального геля с инсулином на уровень глюкозы в крови экспериментальных животных крыс с аллоксановым сахарным диабетом.

Характеристика опытных и контрольных групп животных представлена в таблице. Через 36-48 ч после введения аллоксана гидрата у животных развивались симптомы тяжелого сахарного диабета: вялость, жажда, полиурия, сухость шерсти, потеря массы тела, повышение уровня гликемии до  $20,72 \pm 0,53$  натощак. Симптомы декомпенсации сахарного диабета быстро нарастали, и животные погибали от диабетической комы в первые дни после введения диабетогенного агента. Продолжительность жизни таких крыс составляла в среднем  $4,2 \pm 0,6$  дней. После суббукального введения липосомального инсулина состояние животных постепенно улучшалось, как видно из таблицы, происходило снижение уровня гликемии, которое отмечается уже через 1 ч после применения разработанной лекарственной формы и достигает максимума к 4 ч.

В дальнейшем уровень сахара остается значительно ниже исходного фонового значения. В некоторых опытах гипогликемический эффект сохранялся в течение 48 ч после начала эксперимента.

В наших исследованиях при ежедневном однократном применении разработанной лекарственной формы жизнь больных животных сохранялась в течение всего периода наблюдения (6-7 сут).

У двух крыс, находившихся в состоянии диабетической комы (резкая вялость, сухость шерсти, слизистых, отсутствие реакции на введение препарата), хороший терапевтический эффект получен при двухкратном применении препарата в первый день (с разницей между введениями в 6 ч) с последующим переводом на однократное. Иногда в связи с резким падением уровня сахара в крови наблюдались симптомы гипогликемического состояния (возбуждение, агрессивность, судороги, снижение уровня глюкозы крови); после введения 20%-ного раствора глюкозы состояние животных улучшалось.

Таблица

**Содержание глюкозы в крови экспериментальных животных до (фон) и после применения разработанной лекарственной формы – суббукального липосомального геля, ммоль/л**

Вводимое вещество	Содержание глюкозы, ммоль/л. n=6				
	Время, час				
	фон	1 час	4 часа	18-21 часа	24 часа
Инсулин с аэросилом	$20,72 \pm 0,33$	$21,13 \pm 0,75$	$19,45 \pm 0,56$	$19,23 \pm 0,47$	$19,38 \pm 0,31$
Липосомы без инсулина с аэросилом	$21,17 \pm 0,68$	$21,72 \pm 0,79$ $p \geq 0,05$	$18,45 \pm 0,39$ $p \leq 0,05^*$	$20,30 \pm 0,46$ $p \leq 0,05^*$	$22,52 \pm 0,30$ $p \leq 0,05^*$
Суббукальный гель с липосомальным инсулином	$21,57 \pm 0,69$	$14,42 \pm 0,38$ $p \leq 0,05^*$ $p_1 \leq 0,05^*$	$8,03 \pm 0,18$ $p \leq 0,05^*$ $p_1 \leq 0,05^*$	$10,43 \pm 0,64$ $p \leq 0,05^*$ $p_1 \leq 0,05^*$	$11,54 \pm 0,33$ $p \leq 0,05^*$ $p_1 \leq 0,05^*$

*Примечание:* p – достоверность различий по отношению к контролю – инсулина с аэросилом;  $p_1$  – достоверность различий по отношению к препарату сравнения – липосом без инсулина с аэросилом; \* – различия достоверны.

Из таблицы видно, что суббукальное введение инсулина или липосом без инсулина не оказывало такого действия на уровень гликемии, как введение суббукальной таблетки с липосомальным инсулином.



В наших исследованиях «чистые» липосомы (без инсулина) оказывали незначительный гипогликемический эффект (5-6%-ное снижение уровня глюкозы в крови крыс с диабетом к 4 часу эксперимента).

**Заклучение.** Липосомы, полученные по методу обращения фаз (упариванием органического растворителя из эмульсии липид — вода), в наибольшей степени предохраняют инсулин от разрушения

Суббукальное введение липосомального инсулина вызывает улучшение состояния крыс с тяжелым аллоксановым сахарным диабетом, снижает у них гипергликемию и увеличивает продолжительность жизни. Уменьшение гликемии отмечается через 1 ч после введения препарата, нарастая к 4 ч.

### Литература

1. Владимирский, М. А. Липосомы: применение в биологии и медицине / М.А. Владимирский, Г.А. Ладыгина, Р.М. Петюшенко. — М.: Наука, 1985. — С. 77–78.
2. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой /Л.И. Андреева // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 41-43.
3. Варпоховская, В.И. Новые системы доставки лекарственных средств / В.И. Варпоховская // Ремедиум — 1999. — № 2 — С. 62.-66.
4. Каплун, А.П. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун, Ле Банг Шон, Ю.М. Краснопольский // Вопросы мед. химии — 1999. — № 1. — С. 42-48.
5. Байков, Б. А. Цитология / Б.А. Байков, С.И. Галкина, А.А. Нейфах. — 1985. — Т. 27, № 9. — С. 1021-1025.
6. Экспериментальный сахарный диабет / под ред. В.Г. Баранова. — Л.: Наука, 1983 . — 237 с. РАЗРАБОТКА.

## ENGINEERING AND RESEARCH OF SUBBUKALIC LIPOSOMALIC GEL WITH INSULIN

**M.A. Ogaj<sup>1</sup>**  
**E.F. Stepanova<sup>2</sup>**  
**E.T. Zhiljakova<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> *Voronezh State University*

<sup>2)</sup> *Pyatigorsk state pharmaceutical Academy*

<sup>3)</sup> *Belgorod State University*

*e-mail: marinfarm@yandex.ru*

The value of liposomes as carriers of medical products are obvious: while received from natural phospholipid liposomes completely biodegradable and biocompatible, and are suitable for inclusion of many pharmacological agents in them, including enzymes, hormones, etc. The liposomes received through method of turned phases, degree protect insulin from destruction to the greatest. We developed subbukale gel with liposomic insulin. Innovative subbukale way of introduction of insulin excludes destruction of insulin under the influence of enzymes gastroenteric path, raises compliance of the diabetes patients and decreases the risk of the development of complications. Subbukalic introduction of insulin liposomes causes the improvement of a condition of rats with heavy alloxane diabetes, reduces their hyperglycemia and increases life expectancy. The reduction of glycemia is marked in an hour after preparation injection, and raises to the fourth hour.

Key words: liposomes, subbukal gel, insulin, alloxane diabetes, a hyperglycemia.



УДК 615.454.2:618.1

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

**Т.А. Панкрушева**  
**Т.В. Автина**  
**М.В. Покровский**  
**О.А. Медведева**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: tatyanaavtina@yandex.ru*

В статье приведены результаты физико-химических, биофармацевтических и технологических исследований по выбору оптимальной суппозиторной основы, предназначенной для разработки состава и технологии интравагинальной лекарственной формы с антимикотическим средством. Изучено влияние поверхностно-активных веществ на технологические характеристики флуконазола при изготовлении суппозитория.

Ключевые слова: суппозитории, вагинальный кандидоз, флуконазол, биофармацевтические исследования, технология, поверхностно-активные вещества.

За последние десятилетия микозы, в частности, вагинальный кандидоз, стали распространенной клинической болезнью в гинекологии. Широкое использование новых медицинских технологий (интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, инвазивных диагностических и лечебных процедур и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммуносупрессированных пациентов с высоким риском развития поверхностных и инвазивных (глубоких) грибковых инфекций [1].

Изучение литературы и ассортимента, представленных на фармацевтическом рынке лекарственных форм, используемых наружно для лечения интравагинальных инфекций, не оставляет сомнения, что одной из перспективных являются суппозитории. Они удобны для приема, безболезненны, компактны, действующее вещество в данной лекарственной форме проявляет минимум побочных эффектов, и при правильном выборе вспомогательных веществ они характеризуются высокой биодоступностью [2, 3]. Все вышеперечисленные качества обуславливают популярность этой лекарственной формы в гинекологической практике. В связи с чем, целью нашего исследования является разработка состава суппозитория, обладающих противогрибковым действием, обоснование содержания в них активной субстанции и оптимальной основы для ее введения.

Среди групп современных синтетических антимикотических средств выделяют азолы, наиболее популярным представителем которых является флуконазол, использованный нами в качестве действующей субстанции в разрабатываемых суппозиториях [4]. При выборе терапевтической концентрации учитывали, что при создании лекарственных форм, предназначенных для интравагинального и ректального введения, как правило, руководствуются дозами, установленными для перорального применения. Соответственно этому, как в медицинской практике России, так и в других странах между пероральными и интравагинальными назначениями разовых и суточных доз у большинства препаратов разницы нет. Флуконазол, чаще всего, назначается внутрь в капсулах с дозировкой 150 мг. Учитывая вышесказанное, количество вводимого флуконазола на один суппозиторий также составило 150 мг.

На сегодняшний день в промышленном производстве суппозитория применяются основы гидрофобного, гидрофильного и дифильного характера. В данной работе были использованы витепсол Н-15, комплексно-жировая основа (КЖО), полиэтиленоксидная (сплав ПЭО-400:ПЭО-1500 в соотношении 2:8), ГХМ-5Т, бутирол.

При изготовлении лекарственной формы руководствовались основными положениями статьи ГФ «Суппозитории» [5, с. 151]. Разрабатывая состав и технологию суппозитория с флуконазолом, учитывали природу и физико-химические свойства лекарственного вещества и основы. Суппозитории готовили методом выливания, ис-





пользуя формы с объемом гнезда 1,5 г. Предварительно, экспериментальным путем, был установлен обратный коэффициент замещения флуконазола (0,63), поскольку его содержание в суппозиториях превышало 5%.

Компоненты основ сложного состава сплавляли в фарфоровой чашке на водяной бане, с учетом их температур плавления, а витепсол – плавил. Флуконазол при изготовлении суппозиторной массы вводили по типу суспензии.

Одним из показателей качества суппозитория, содержащих нерастворимое ни в основе, ни в воде вещество, является степень его дисперсности. Она влияет на равномерность распределения вещества в суппозиторной массе, точность его дозирования, а также на процесс высвобождения и полноту проявления терапевтического действия лекарственного препарата в целом. Повлиять на данный показатель можно введением поверхностно-активных веществ (ПАВ), в качестве которых использовали твин-80 и бензалкония хлорид (БАХ). Дисперсологический анализ исходной субстанции, а также измельченной с ПАВ и введенной в суппозитории проводили с использованием оптического микроскопа марки МБУ-4А и окулярного микрометра при увеличении (15x8).

Установлено, что измельчение флуконазола с твином-80 или БАХ позволило уменьшить степень дисперсности вещества, по сравнению с первоначальной. Однако наиболее мелкодисперсная субстанция была получена при измельчении флуконазола с комплексным диспергирующим агентом, состоящим из твина-80 и бензалкония хлорида. Данное сочетание обеспечивает размер частиц субстанции до 30 мкм, с преобладанием фракции частиц до 10 мкм (75%-80%), что свидетельствует об удовлетворительной степени дисперсности лекарственного вещества.

Как отмечалось ранее, дисперсность действующего вещества влияет на точность и однородность его распределения в лекарственной форме. В связи с чем, в ГФ XII в общую фармакопейную статью на суппозитории предлагают ввести дополнительный показатель «Однородность дозирования» [6]. Учитывая это, осуществляли оценку качества суппозитория по указанному показателю, определяя в них количественное содержание флуконазола. Для проведения анализа был выбран спектрофотометрический метод как точный, достаточно быстрый, позволяющий совместить качественную и количественную оценку основного компонента. Выбор длины детектирования (261 нм) обусловлен присутствием специфического максимума в УФ-спектре субстанции. В качестве раствора сравнения использовали 0,1М раствор кислоты хлористоводородной. Расчет количественного содержания проводили относительно раствора стандартного образца.

Анализируя полученные относительные ошибки определения вещества в лекарственной форме, приготовленной на разных основах, сделали вывод, что введение ПАВ оказало положительное влияние на распределение и однородность флуконазола при изготовлении суппозиторной массы и в конечном продукте – в суппозиториях, независимо от применяемой основы. Несмотря на то, что содержание флуконазола в суппозиториях, изготовленных без твина-80 и бензалкония хлорида, соответствует требованиям нормативной документации, наблюдается неравномерность распределения флуконазола, что подтверждается достаточно высокой ошибкой определения антимикотика. Относительная ошибка определения флуконазола в суппозиториях, приготовленных с использованием ПАВ, на основах витепсол, ПЭО, КЖО, ГХМ-5Т, бутирол, была гораздо ниже ( $\pm 0,71\%$ ,  $\pm 0,80\%$ ,  $\pm 1,54\%$ ,  $\pm 1,27\%$  и  $\pm 1,17\%$ , соответственно) в сравнении с относительной ошибкой определения флуконазола в суппозиториях, не содержащих комплексный диспергатор ( $\pm 2,89\%$ ,  $\pm 2,87\%$ ,  $\pm 3,90\%$ ,  $\pm 3,76\%$  и  $\pm 3,60\%$ , соответственно).

Следующим этапом при разработке составов суппозитория с флуконазолом было определение спектра биоцидного действия лекарственной формы. Учитывая, что воспалительные заболевания половых органов сопровождаются ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, при введении БАХ в суппозиторные основы, как ПАВ, преследовали цель его использования в качестве антисептика. Известно, что в малых концентрациях он обладает активностью в отношении грамположительных кокков, грамотрицательных бактерий и грибов рода *C. albicans*. Также в фармацевтической технологии БАХ используют в качестве консер-



ванта лекарственной формы, обеспечивающего ее микробиологическую стабильность при хранении.

Противогрибковую активность суппозиториев определяли методом диффузии в агаровый гель в отношении специфического тест-штамма *C. albicans* ATCC 885-653. Учитывая тот факт, что течение заболевания вагинального кандидоза сопровождается наличием микст-инфекции, для установления спектра действия лекарственного препарата дополнительно использовали тест-штаммы микроорганизмов: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 – P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. Результаты микробиологического исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Антибактериальная активность модельных образцов суппозиториев с флуконазолом ( $p < 0,05$ )**

Вспомогательные вещества в составе суппозиториев с флуконазолом	Зоны ингибирования роста тест-штаммов, мм					
	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
1. Витепсол	18,35±0,15	8,90±0,36	8,05±0,16	9,16±0,31	8,30±0,24	10,57±,61
2. Твин-80 Витепсол	19,47±0,18	10,03± 0,31	8,20±0,32	9,37±0,25	8,70±0,20	10,60±0,61
3. Бензалкония хл Витепсол	23,55±0,16	12,17±0,33	9,08±0,34	12,40±0,23	10,40±0,23	13,16±0,45
4. Твин-80 Бензалкония хл Витепсол	24,52±0,18	14,13±0,35	12,15±0,29	14,06±0,16	12,47±0,24	14,93±0,63
5. Сплав ПЭО	20,43±0,12	9,95±0,29	9,10±0,26	9,02±0,19	9,30±0,21	9,86±0,49
6. Твин-80 Сплав ПЭО	21,53±0,16	13,06±0,24	10,18±0,23	11,08±0,19	12,30±0,29	12,07±0,53
7. Бензалкония хл Сплав ПЭО	24,55±0,18	13,95±0,23	10,23±0,18	12,27±0,16	12,53±0,12	12,62±0,60
8. Твин-80 Бензалкония хл Сплав ПЭО	25,65±0,16	15,67±0,38	12,20±0,37	14,35±0,19	14,57±0,17	15,95±0,65
9. КЖО	15,62±0,27	8,02±0,58	9,00±0,35	9,05±0,30	8,10±0,35	8,88±0,54
10. Твин-80 КЖО	16,65±0,17	9,02±0,59	9,30±0,40	10,27±0,21	8,50±0,50	10,02±0,74
11. Бензалкония хл КЖО	20,46±0,26	10,07±0,55	10,13±0,34	10,37±0,32	10,30±31	11,98±0,55
12. Твин-80 Бензалкония хл КЖО	21,72±0,20	13,20±0,47	12,12±0,28	11,30±0,35	11,40±0,29	13,88±0,67
13. ГХМ-5Т	15,21±0,35	7,67±0,35	8,99±0,53	8,15±0,30	8,27±0,38	8,11±0,35
14. Твин-80 ГХМ-5Т	15,99±0,21	8,13±0,66	9,79±0,68	8,96±0,23	9,67±0,42	8,75±0,32
15. Бензалкония хл ГХМ-5Т	19,31±0,25	9,54±0,47	10,23±0,41	10,10±0,45	9,45±0,36	9,99±0,68
16. Твин-80 Бензалкония хл ГХМ-5Т	19,78±0,22	11,11±0,55	12,11±0,34	10,99±0,23	11,37±0,21	11,87±0,54
17. Бугирол	15,57±0,32	7,92±0,47	9,07±0,45	8,30±0,32	8,10±0,33	8,02±0,33
18. Твин-80 Бугирол	16,47±0,25	8,07±0,69	10,05±0,45	9,03±0,27	9,20±0,31	8,86±0,44
19. Бензалкония хл Бугирол	19,40±0,23	9,03±0,38	10,00±0,41	10,18±0,34	9,29±0,34	10,28±0,68
20. Твин-80 Бензалкония хл Бугирол	20,50±0,29	11,20±0,51	12,17±0,46	10,58±0,15	11,30±0,13	12,05±0,68

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что суппозитории с флуконазолом оказывают биоцидное действие на все взятые в эксперимент тест-штаммы микроорганизмов. Естественно, что более выраженные зоны ингибирования роста наблюдались в отношении тест-штамма *C. albicans* ATCC 885-653. Максимальное их значение



отмечено при диффузии флуконазола из суппозитория, приготовленных на основах витепсол и ПЭО. Измельчение лекарственного вещества с твином-80 и, в большей степени, с БАХ статистически достоверно усилило противогрибковое действие лекарственной формы. Однако наибольшие зоны задержки роста тест-микроорганизма получены при исследовании суппозитория, в состав которых флуконазол вводился при последовательном измельчении с БАХ, затем с твином-80.

В отношении остальных тест-штаммов микроорганизмов суппозитории, не содержащие в своем составе ПАВ, проявляют приблизительно одинаковую антибактериальную активность. Зоны ингибирования роста, в зависимости от исследуемой основы и тест-штамма, находятся в интервале от 8 мм до 10 мм. При введении ПАВ в лекарственную форму зоны задержки роста увеличиваются.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что последовательное измельчение флуконазола с бензалкония хлоридом и твином-80 при изготовлении суппозитория статистически достоверно повышает степень антибактериального и противогрибкового действия лекарственной формы, которое наиболее выражено у суппозитория, приготовленных на основах витепсол и ПЭО. Результаты эксперимента подтвердили также предположение об усилении антибактериального спектра действия суппозитория при сочетанном применении твина-80 и БАХ в измельчении флуконазола.

Выбор основы-носителя для изготовления суппозитория с флуконазолом осуществляли также при помощи биофармацевтических исследований, изучая процесс высвобождения лекарственного вещества в опытах *in vitro* методами диализа через полупроницаемую мембрану, и теста «Растворение».

При проведении метода диализа через полупроницаемую мембрану суппозиторий заворачивали в целлофановую пленку, предварительно замоченную в воде, очищенной в течение 30 мин, и опускали в сосуд, содержащий 50,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Диализ проводили в условиях термостата при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Пробы диализата по 10,0 мл отбирали через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 мин с момента начала эксперимента, восполняя взятые количества новыми порциями диализной среды. Флуконазол в диализате определяли в указанные промежутки времени методом спектрофотометрии в УФ-области при вышеуказанной длине волны. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Полученные результаты представлены на рис. 1 и 2, из которых следует, что значительную роль в процессе высвобождения антимикотика из лекарственной формы играет не только характер основы, но и присутствие в них ПАВ, изменяющих динамику этого процесса. Влияние ПАВ на профиль высвобождения лекарственного вещества отмечено во всех исследуемых основах.

Наиболее полное и быстрое высвобождение лекарственного вещества в диализат отмечено из суппозитория, приготовленных на гидрофильной полиэтиленоксидной основе, содержащей ПАВ. Максимальная концентрация была достигнута к 45 мин и держалась на одном уровне до конца эксперимента. Из основы высвободилось почти 100% флуконазола, в то время как из суппозитория, приготовленных на этой же основе, но без содержания твина-80 и БАХ, этот показатель равен 76,0%.

Второй по скорости и полноте высвобождения флуконазола является основа витепсол, содержащая сочетания ПАВ. На протяжении всего времени проведения эксперимента наблюдалось постепенное нарастание концентрации вещества в акцепторной среде. По завершению опыта в диализате его также было обнаружено около 100%. Процесс высвобождения флуконазола из суппозитория, приготовленных на этой же основе, но без предварительного диспергирования с ПАВ, достаточно медленный. За время эксперимента не достигнуто полноты высвобождения действующего вещества.

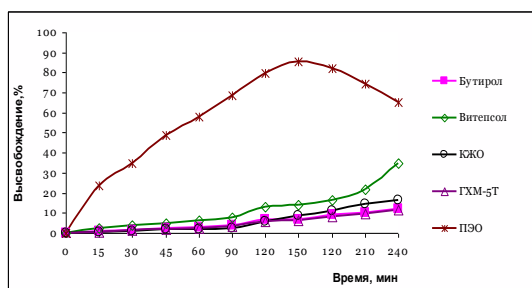


Рис. 1 Динамика высвобождения флуконазола из суппозитория, не содержащих ПАВ

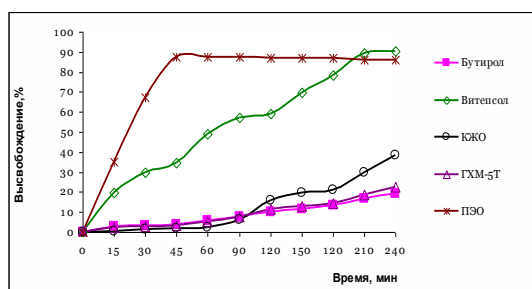


Рис.2 Динамика высвобождения флуконазола из суппозитория, содержащих ПАВ

Самые низкие показания по интенсивности и полноте высвобождения субстанции установлены при анализе суппозитория, изготовленного на гидрофобных основах бутирол, ГХМ-5Т и КЖО. При введении твина-80 с БАХ в основы конечная концентрация антимикотика в диализной среде увеличилась по сравнению с суппозиториями, не содержащими ПАВ, но полноты выхода так и не было достигнуто.

Таким образом, результаты, полученные методом диализа, свидетельствуют, что наиболее оптимальными для приготовления суппозитория с флуконазолом являются полиэтиленоксидная основа и витепсол, содержащие в своем составе поверхностно-активные вещества твин-80 и БАХ.

Для изучения кинетических закономерностей высвобождения лекарственного вещества из изучаемых суппозиторных основ использовали дополнительный тест – «Растворение», который в последнее время довольно широко применяется в исследованиях *in vitro* [3]. Анализ проводили методом «Вращающаяся корзинка» с использованием тестера для проверки растворимости Егвека серии ДТ 606. В качестве акцепторной среды использовали 0,1М кислоту хлористоводородную, объем которой составлял 500 мл при скорости вращения корзинки 100 об/мин. Пробы по 10 мл отбирали через 5, 10, 15, 30, 45 минут с момента начала опыта. Взятые количества пробы восполняли новыми порциями среды растворения с температурой  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Результаты эксперимента представлены на рис. 3 и 4.

Установлено, что из суппозитория, не содержащих ПАВ, наиболее быстрое и полное высвобождение флуконазола наблюдается из лекарственной формы, приготовленной на полиэтиленоксидной основе. К 10 мин эксперимента его содержание в акцепторной среде составляет около 80%, а к 15 мин – практически 100%. Динамика высвобождения вещества из основ витепсол, бутирол, КЖО и ГХМ-5Т практически одинакова. Наблюдается постепенное нарастание концентрации действующего компонента в среде растворения в течение всего времени эксперимента. Однако через 45 мин так и не достигается полнота его высвобождения.

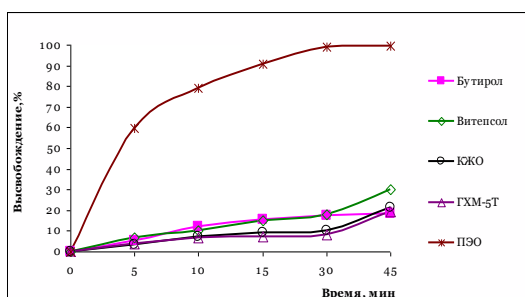


Рис. 3. Динамика высвобождения флуконазола из суппозитория, не содержащих ПАВ

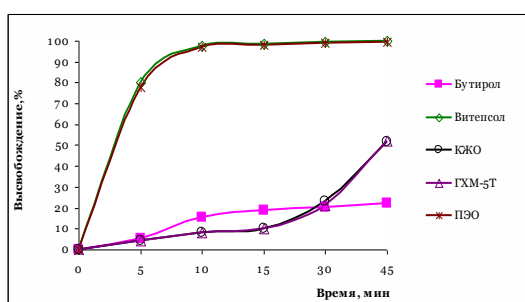


Рис. 4. Динамика высвобождения флуконазола из суппозитория, содержащих ПАВ

Наличие твина-80 и бензалкония хлорида в суппозиториях значительно повышает скорость высвобождения из них активного ингредиента, особенно из суппозитория, приготовленного на основе витепсол Н-15 и ПЭО. Содержание антимикотика в ацепторной среде этих суппозиториях в 9 и 1,2 раза больше, соответственно. Пик концентрации лекарственного вещества, высвобождающегося из них, отмечен к 10 минутам эксперимента, и содержание его составляет не менее 90%. (На рис. 4 кривые высвобождения флуконазола из суппозитория на основе витепсол и ПЭО практически совпадают). К 45 мин увеличивается содержание флуконазола из суппозитория на основе бутирол, КЖО, ГХМ-5Т, однако не отмечено полноты его высвобождения.

Результаты, полученные с использованием двух методов исследований, свидетельствуют, что оптимальным требованиям по высвобождению субстанции соответствуют полиэтиленоксидная основа и витепсол Н-15, в которые флуконазол вводился диспергированием с твином-80 и БАХ.

Таким образом, на основании результатов физико-химических, биофармацевтических, микробиологических и технологических исследований можно сделать вывод, что наиболее приемлемыми основами являются витепсол и полиэтиленоксидная, а оптимальным способом введения флуконазола – его диспергирование с БАХ и твином-80.

Используя фармакопейные и разработанные методики, осуществляли оценку качества суппозитория согласно НД по характеристикам: внешний вид, средняя масса и отклонения от нее, температура плавления, время полной деформации, значение величины рН водного извлечения, дисперсность флуконазола, его качественное и количественное содержание в суппозиториях. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели качества суппозитория с флуконазолом**

Основа	Температура плавления, °С	Значение рН	Время полн. деформ., мин	Время растворения, мин	Количественное содержание, г/супп.	Подлинность, значение Rf	«Растворение», %
Витепсол Н-15	35,8 – 36,3	7,0 – 7,5	12,5 – 13,5	-	0,1510 г	0,90	98,5%
ПЭО-400:ПЭО-1500 (2:8)	-	5,2 – 5,4	-	9,0 – 11,0	0,1531 г	0,91	99,1%



По внешнему виду суппозитории имеют одинаковую торпедовидную форму, однородные, белого цвета, с гладкой поверхностью (на продольном срезе отсутствуют вкрапления). Средняя масса 1,5 г, отклонение не превышало  $\pm 5\%$ . Время полной деформации, время растворения, температура плавления также соответствуют требованиям ГФ [5]. Размер частиц в суппозиториях не превышает 30 мкм. Содержание флуконазола в акцепторной среде при использовании прибора «Вращающаяся корзинка» через 30 минут должно составлять не менее 75% (Q). Количественное содержание флуконазола укладывается в допустимые нормы отклонений разработанной методики. Подлинность субстанции подтверждается методами УФ-спектрофотометрии, а также хроматографией в тонком слое сорбента.

Таким образом, результаты эксперимента позволили обосновать и разработать состав и технологию суппозитория с флуконазолом, отвечающих требованиям НД и предназначенных для лечения вагинальных кандидозов.

### Литература

1. Климко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей / Н.Н. Климко, 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
2. Глембоцкая, Г.Т. Востребованность нового лекарственного препарата в форме вагинальных суппозиториях / Г.Т. Глембоцкая, И.В. Филатова, О.В. Козуб // Фармация. – 2010. – №2. – С. 31-33.
3. Панкрушева, Т.А. Суппозитории для лечения бактериального вагинита / Т.А. Панкрушева, С.Н. Зубова, О.А. Медведева, А.В. Нестерова, Ю.А. Козорез // Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. – Воронеж. – 2004. – №2. – С. 249-253.
4. Флуконазол. НД 42-12639-04.
5. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лек. раст. сырье. – XI изд., доп. – М.: Медицина. – 1990. – Вып. 2. – 400 с.
6. Митькина, Л.И. Проект общей фармакопейной статьи суппозитории / Л.И. Митькина, Р.А. Лавренчук, В.Л. Багирова // Тез. докл. XVII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (12-16 апреля 2010 г, Москва). – М., 2010. – С.532.

## STUDIES ON THE DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES FOR THE TREATMENT OF VAGINAL CANDIDIASIS

**T.A. Pankrusheva**  
**T.V. Avtina**  
**M.V. Pokrovsky**  
**O.A. Medvedeva**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: tatjanaavtina@yandex.ru*

The results of the physicochemical, biopharmaceutical and technological studies on the choice of optimal suppository base, designed to develop composition and technology of intravaginal dosage form with the antimycotic agent. The effect of surfactants on the technological characteristics of fluconazole in the manufacture of suppositories.

Key words: suppositories, vaginal candidiasis, fluconazole, biopharmaceutical research, technology, surface-active substances.



УДК 661.122, 661.123, 615.015.14

## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУПРАМИКРОСТРУКТУРИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА

**Е.Т. Жилякова**  
**О.О. Новиков**  
**М.А. Халикова**  
**Н.Н. Попов**  
**Н.Н. Сабельникова**  
**Л.М. Даниленко**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru*

В статье изложены результаты исследования физико-химических свойств супрамикроструктурированного поливинилового спирта. В результате механохимической обработки порошка поливинилового спирта в мельнице в различных временных режимах происходит изменение размеров микрочастиц, изменяется их распределение по размерам, происходит увеличение коэффициента элонгации. С увеличением времени измельчения порошка поливинилового спирта происходит значительное увеличение кинематической вязкости его водных растворов, что может быть использовано при разработке новых составов и технологий жидких лекарственных форм.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, механохимия, супрамикроструктурирование, кинематическая вязкость, растворы полимера.

Развитие фармацевтической промышленности является одним из приоритетных направлений промышленной политики России. В 2009 г. с целью инициирования разработки и производства высокотехнологичной фармацевтической продукции, а также повышения уровня отечественной фармацевтики до мирового Минпромторгом России была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. В рамках Стратегии предусматривается повышение уровня инновационных технологий, используемых при разработке и производстве лекарственных средств. В связи с этим, одной из основных задач фармацевтической технологии становится разработка методик обработки лекарственных и вспомогательных веществ с целью улучшения известных свойств или формирования новых.

На сегодняшний день в мире доказана значимость прикладной механохимии и обосновано использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности. Механохимические процессы приводят к разупорядочению, аморфизации и полиморфным переходам кристаллических решеток веществ, конформационным превращениям в составляющих решетки молекулах, что ведет к изменению реакционной способности и биологической активности лекарственных веществ, и могут быть использованы для создания новых эффективных технологий, получения новых активных веществ, изменения свойств лекарственных веществ и лекарственных форм [2].

Одним из широко используемых классов вспомогательных веществ являются полимеры. Они находят применение в фармацевтической промышленности в качестве пролонгаторов-загустителей [1]. Под действием механической нагрузки молекулы полимеров способны распрямляться, дробиться или кристаллизоваться, но в большинстве случаев происходит уменьшение размеров частиц веществ. Вследствие механической обработки некоторых полимеров происходит увеличение вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Таким путем достигается снижение количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [2].

Таким образом, целью данной работы является изучение физико-химических свойств супрамикроструктурированных полимеров.

Среди большого числа полимеров особый интерес для различного использования в качестве вспомогательного вещества в фармацевтической промышленности представляет поливиниловый спирт.

Поливиниловый спирт (ПВС) – твердый бесцветный полимер; молекулярная масса  $(5-200) \cdot 10^3$  г; плотность 1,27-1,30 г/см<sup>3</sup>; температура плавления 225-230°C. Гигроскопичен, устойчив в большинстве органических растворителей, нефтепродуктов,



разбавленных кислот и щелочей, окислителей (умеренные концентрации) к действию света, микроорганизмов, основной растворитель поливинилового спирта – вода [5].

При разработке составов лекарственных форм поливиниловый спирт применяют как пленкообразователь при покрытии таблеток и как пролонгатор в глазных каплях [3, 4]. Также он используется при пересадке тканей и как носитель для точечной доставки лекарственных средств.

Микроструктурирование полимера производилось путем измельчения в вибрационной шаровой мельнице типа МЛ-1 со сменными барабанами и измельчительными элементами различного диаметра в режимах 15, 30 и 45 минут.

Определение дисперсологических характеристик поливинилового спирта проводилось с помощью снимков растрового ионно-электронного микроскопа Quanta 200 3D в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Белгородского государственного университета.

На рис. 1–3 представлена микроструктура порошка ПВС полученных субстанций.

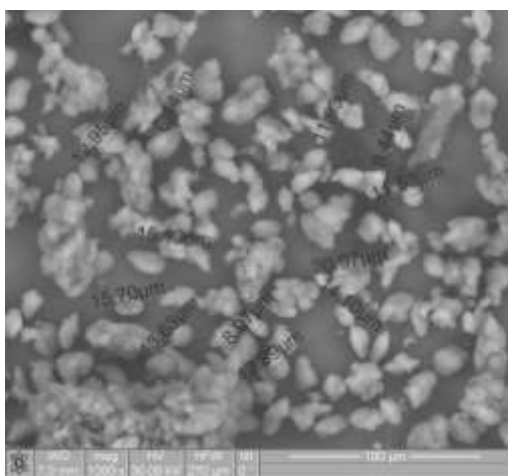


Рис. 1. Микроструктура ПВС, измельченного в течение 15 минут

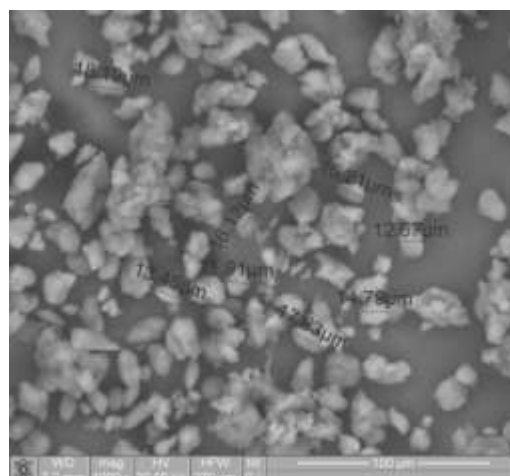


Рис. 2. Микроструктура ПВС, измельченного в течение 30 минут

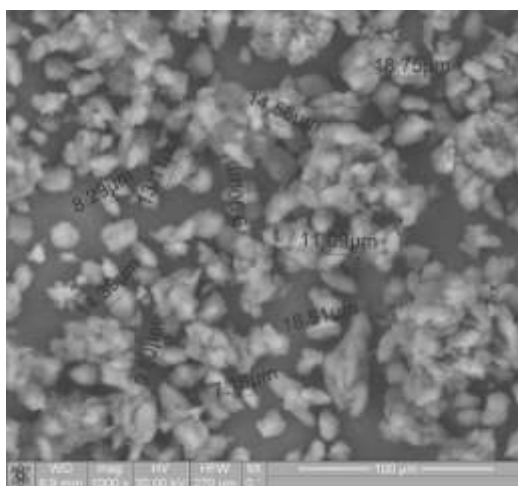


Рис. 3. Микроструктура ПВС, измельченного в течение 45 минут

Как видно из рис. 1–3, частицы порошка поливинилового спирта представляют собой бесцветные зерна неправильной формы, которая не меняется в процессе измельчения. С увеличением времени обработки размер частиц изменяется незначительно и находится в пределах 5–50 мкм. Для определения зависимости размеров и формы микроструктурированного порошка поливинилового спирта от времени измельчения использовался лазерный дифракционный анализатор размера частиц Анализетте 22 Nanotech. Результаты распределения частиц порошка ПВС представлены на рис. 4–6.



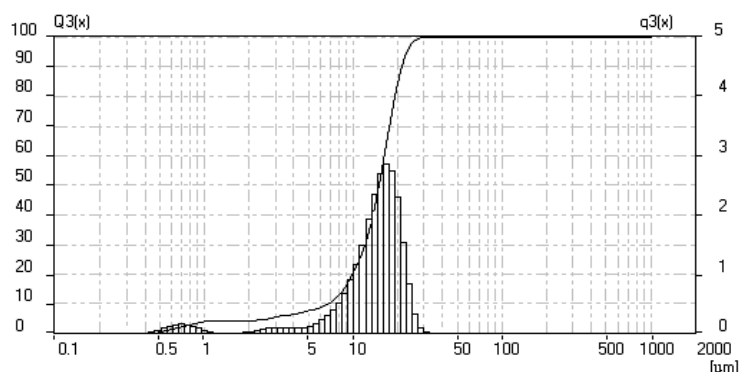


Рис. 4. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВС, измельченного в течение 15 минут

На рис. 4 представлены интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах  $Q_3(x)=f(\mu\text{m})$  (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах  $q_3(x)=f(\mu\text{m})$  (правая шкала) указывает на количество образца с данным размером частиц. Из гистограммы видно, что распределение частиц ПВС после измельчения в режиме 15 минут находится в пределах 5-30 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 14,36 мкм, арифметическое значение – 14,365 мкм, удельная площадь поверхности –  $8301,19 \text{ см}^2/\text{см}^3$ .

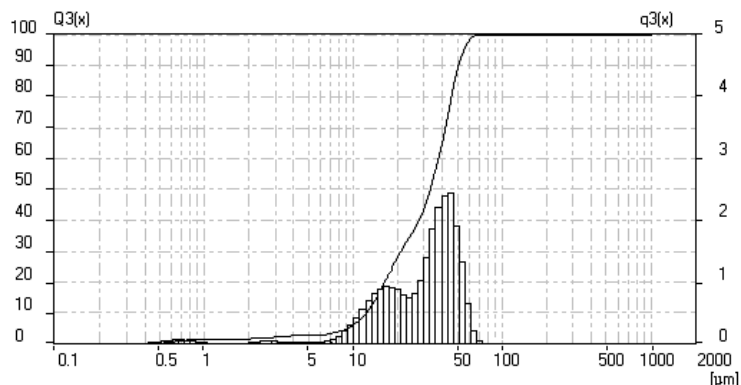


Рис. 5. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВС, измельченного в течение 30 минут

Из рис. 5 следует, что после 30 минут измельчения частицы ПВС незначительно укрупняются, размеры их находятся в пределах 5-60 мкм. Средний размер частиц составляет 31,8 мкм, арифметическое значение – 31,798 мкм, удельная площадь поверхности –  $3992,46 \text{ см}^2/\text{см}^3$ .

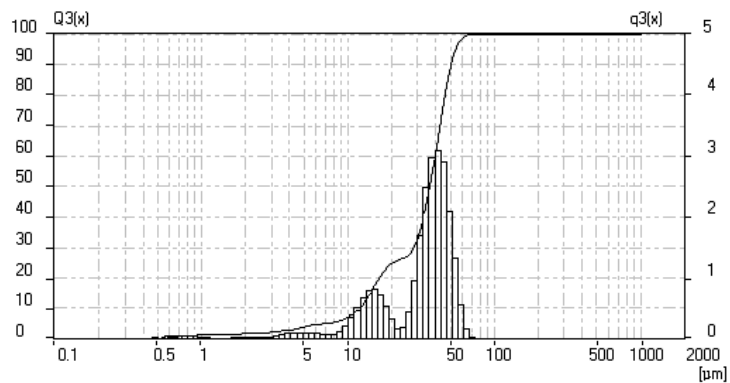


Рис. 6. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВС, измельченного в течение 45 минут

Как видно из рис. 6, после 45 минут измельчения размер частиц ПВС остается в тех же пределах, что и после 30 минут. Однако происходит уменьшение количества частиц в диапазоне 20–30 мкм для 45 минут по сравнению с 30 минутами обработки. Средний размер частиц составляет 33,48 мкм, арифметическое значение – 33,479 мкм, удельная площадь поверхности – 3824,22 см<sup>2</sup>/см<sup>3</sup>.

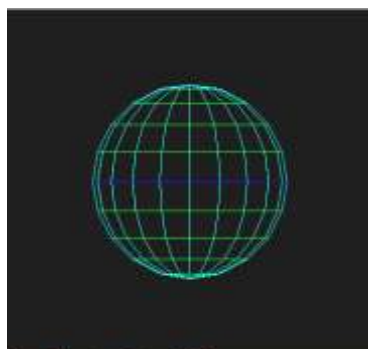
Таким образом, исходя из рис. 4–6, установлено, что распределение частиц поливинилового спирта по размерам практически равномерное, в режиме 15 минут измельчения находится в пределах 5–30 мкм, для 30 и 45 минут – 5–60 мкм.

Изменение формы микрочастиц порошка представлены на рис. 7–9.



Mean Elongation Ratio = 1.000

Рис. 7. Параметры формы микрочастиц порошка ПВС, измельченного в течение 15 минут



Mean Elongation Ratio = 1.037

Рис. 8. Параметры формы микрочастиц порошка ПВС, измельченного в течение 30 минут



Mean Elongation Ratio = 1.075

Рис. 9. Параметры формы микрочастиц порошка ПВС, измельченного в течение 45 минут

Как видно из рис. 7, не происходит изменения формы частиц ПВС после 15-минутного его измельчения. Об этом же свидетельствует и значение коэффициент элонгации (удлинения) частиц размером 14,842 мкм, он составляет 1,00. Из рис. 8 следует, что для режима 30 минут обработки коэффициент элонгации (удлинения) частиц размером 33,369 мкм составляет 1,04. Параметры формы микрочастиц ПВС на рис. 9 представлены для режима 45 минут обработки. Коэффициент элонгации (удлинения) частиц размером 36,345 мкм составляет 1,08. Как видно из рис. 7–9, с увеличением времени измельчения происходит незначительное удлинение микрочастиц порошка ПВС.

Следующим этапом исследований являлось изучение зависимости кинематической вязкости водных растворов поливинилового спирта от времени измельчения.

Навеску порошка поливинилового спирта заливали холодной водой на сутки, оставляли набухать, затем нагревали на водяной бане при температуре 80–90° С до полного растворения, периодически помешивая. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Измерение вязкости проводилось на вискозиметре ВПЖ-2 согласно ОФС 42-0038-07 Государственной Фармакопеи РФ XII издания.

Результаты изменения вязкости 3 и 6%-ных растворов поливинилового спирта представлены на рис. 10 и 11.

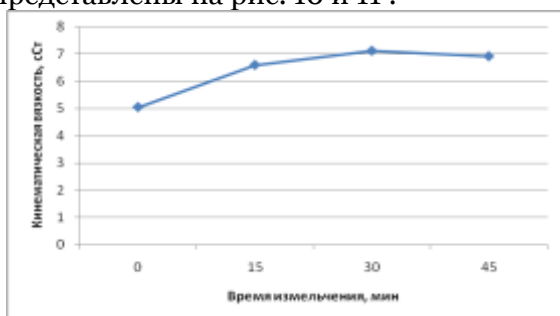


Рис. 10. Зависимость кинематической вязкости 3% водного раствора ПВС от времени измельчения

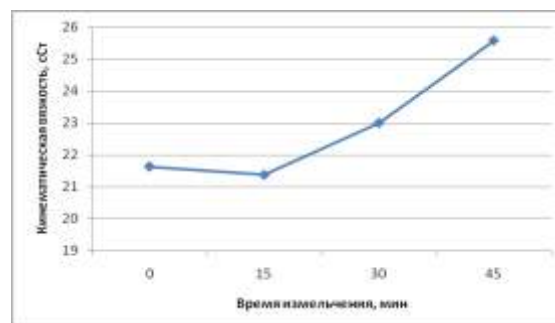


Рис. 11. Зависимость кинематической вязкости 6% водного раствора ПВС от времени измельчения



Как видно из рис. 10, 11, с увеличением времени измельчения кинематическая вязкость увеличивается на 40% для раствора 3% концентрации и на 20% для раствора 6% концентрации.

Таким образом, применение супрамикроструктурирования для поливинилового спирта приводит к значительному увеличению вязкости растворов, что может быть использовано при разработке новых составов и технологий жидких лекарственных форм.

*Работа выполнена в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № П865 от 25 мая 2010 г.*

### Литература

1. Использование термочувствительного геля как пролонгатора действия глазных капель проксодолола / Н.Л. Еремеев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – №1. – С.34-36.
2. Ломовский, О.И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред : Междунар. период. сб. науч. трудов. – Одесса, 2001. – Вып.11. – С.81-100.
3. Рябцева, А.А. Некоторые современные гипотензивные препараты для лечения офтальмогипертензии и глаукомы / А.А. Рябцева, Рахман Шейх М.Х. // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). – 2001. – № 2. – С.70-73.
4. Степанова, Э.Ф. Разработка состава, технология и стандартизация офтальмологических лекарственных форм с ортофеном / Э.Ф. Степанова, С.Н. Степанюк, С.В. Тараненко. – М.: «Академия Естествознания». – 2007. – № 2,.
5. Ушаков, С. Н. Поливиниловый спирт и его производные./ С. Н. Ушаков. – М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1960. – Т. 1, 2.

## THE STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF SUPRAMICROSTRUCTURED POLYVINYL ALCOHOL

**E.T. Zhilyakova**  
**O.O. Novikov**  
**M.A. Khalikova**  
**N.N. Popov**  
**N.N. Sabelnikova**  
**L.M. Danilenko**

*Belgorod State University*  
*e-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru*

The article presents the results of a study of physical and chemical properties of supramicrostructured polyvinyl alcohol. As a result of mechanochemical treatment of powder of polyvinyl alcohol in the mill at different time modes, a change in the size of the microparticles, changing their size distribution, increases the coefficient of elongation. With increasing milling time the powder of polyvinyl alcohol is a significant increase in kinematic viscosity of its aqueous solutions, which can be used to develop new formulations and technologies of liquid dosage forms.

Key words: polyvinyl alcohol, mechanochemistry, supramicrostructured, kinematic viscosity, polymer solution.



УДК 615.322.883.4

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФИТОПЛАСТЫРЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

**З.Д. Хаджиева**  
**Е.А. Теунова**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: TEA-SOGMA@mail.ru*

В статье изложены исследования по изучению антимикробной активности чрескожной системы доставки – трансдермального пластыря противовоспалительного действия с фитоэкстрактом. Подложку-носитель пластыря пропитывали гелем различной концентрации. Изучение микробиологической активности осуществляли методом «колодцев». По результатам исследования выбрана концентрация аппрета и изучена антимикробная активность в отношении исследуемых микроорганизмов. Проведено определение количественного содержания действующих веществ в пластыре.

Ключевые слова: дерматология, трансдермальные системы доставки, подложка-носитель, аппрет, трансдермальный пластырь, фитоэкстракт, гель, антимикробная активность, количественное содержание.

В настоящее время в дерматологии для проведения системной терапии все большее внимание привлекают чрескожные системы доставки лекарственного вещества (ЛВ) к очагу поражения, воспаления в точно регулируемых количествах. Современные системы доставки включают в себя трансдермальные терапевтические системы (ТТС), которые обеспечивают высокую биодоступность [4, 5].

На основании проведенных ранее исследований была выбрана подложка для диадерматического фитопластыря и обоснован состав аппрета.

Целью настоящего исследования явилось определение антимикробной активности и количественное определение действующих веществ пластырной массы в модельных образцах диадерматического пластыря, содержащего в качестве действующего вещества «Хлорофиллипт, экстракт густой».

Изучение антимикробной активности модельных композиций фитопластыря проводили в соответствии с требованиями ГФ [1] и Изм. от 28.12.1998 г. *in vitro* методом диффузии в агар. Исследованию были подвергнуты пластыри с различным количеством действующего вещества в геле, которым пропитывали носитель. Определение чувствительности патогенных микроорганизмов к пластырю проводили, используя метод «колодцев». Методика заключается в следующем: стерильные чашки Петри устанавливали на строго горизонтальную поверхность, наливали в них 2% мясопептонный агар (рН=7,2–7,4) в количестве 20 мл для создания оптимальной толщины слоя, равной 4 – 5 мм. Для тех видов микробов, которые не растут на мясопептонном агаре, как, например стрептококки, пневмококки и другие, применяли 5% кровяной или сывороточный агар. Перед посевом чашки со средой подсушивали в термостате [1].

Толстый слой агара засеивали 1–2 мл взвеси испытуемых микроорганизмов и растирали шпателем до равномерного распределения микроорганизмов по всей поверхности чашки Петри. Излишек взвеси полностью удаляли, подсушивали в течение 30 минут. Затем сверлом (d=6 мм) проделывали отверстия («колодцы») на расстоянии 2,5 см от центра чашки Петри и на одинаковых расстояниях друг от друга, которые затем заполняли исследуемыми объектами. После этого чашки ставили в термостат при 37°C не переворачивая, строго горизонтально, чтобы образовались круглые зоны.

Лекарственное вещество геля, находящееся в диске, диффундирует из подложки-носителя в агар, формируя вокруг диска зону угнетения роста чувствительных к нему микроорганизмов, четко выделяющуюся на фоне сплошного роста. Через 24 часа измеряли диаметры зоны угнетения роста. Результаты определения антимикробной активности отражены в табл. 1.



Таблица 1

**Антимикробная активность фитопластыря**

Тест-культуры	Размеры задержки роста по диаметру, мм			
	0,5% гель	1% гель	1,5% гель	2% гель
Staphylococcus aureus 209p	5	21	21	22
Staphylococcus aureus (Макаров)	6	17	18	18
Staphylococcus aureus Type	4	15	17	17
Staphylococcus epidermidis Wood-46	7	26	25	26
Escherichia coli 675	0	10	11	11
Escherichia coli 0,55	0	9	10	10
Escherichia paracoli	0	10	10	10
Salmonella typhi murium (breslaw)	3	9	10	10
Proteus vulgaris.	8	23	23	23
Bacillus subtilus L <sub>2</sub>	0	22	20	20
Bacillus anthracoides 96	1	13	14	13
Bacillus anthracoides – 1	3	14	14	14

Примечание: между степенью чувствительности к антибактериальному компоненту и размером диаметра зоны угнетения роста имеются следующие соотношения: более 10 мм – высокая активность; 10 мм – умеренная активность; менее 10 мм – отсутствие активности.

Оценка результатов проводилась по диаметру зон задержки роста вокруг «колодца», включая и диаметр самого «колодца». Зоны измерялись с помощью миллиметровой бумаги. В некоторых случаях зоны угнетения имели овальную форму; в таких случаях измеряли наибольший и наименьший диаметры зоны и вычисляли среднюю величину, которая и принималась за показатель. Отсутствие зон задержки роста микроорганизмов вокруг «колодца» указывает на то, что испытываемая культура не чувствительна к данному препарату. Зоны диаметром более 10 мм указывают на чувствительность испытываемой культуры к данному препарату. Чем больше зона задержки роста испытываемой культуры, тем выше её чувствительность к данному препарату.

Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о том, что наиболее чувствительны к исследуемому препарату культуры стафилококков и протей. Выраженную антимикробную активность оказывает пластырь с 1% гелем. Повышение концентрации действующего вещества незначительно повышает антимикробный эффект модельных образцов фитопластыря.

Количественное содержание действующих веществ в геле определяли спектрофотометрическим методом. Используемый фитоэкстракт имеет максимум поглощения при длине волны 278±3 нм. Пластырная масса представляет собой гель на основе раствора редкосшитого акрилового полимера (РАП), который имеет максимум поглощения в области 240 нм. Методика заключается в поэтапном удалении полимера путем прибавления к подкисленному спиртовому раствору полимера насыщенного раствора калия хлорида. В процессе исследования обнаружено, что применяемые консерванты (нипагин, нипазол) могут приводить к смещению спектра раствора геля, поэтому целесообразно использовать в качестве сравнения раствор плацебо геля в подкисленном спирте этиловом 95% [3]. Измеряли оптическую плотность полученного раствора суммы фенолоальдегидов при длине волны 278±3 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм (рис. 1) [2]. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора ГСО эвкалимина.

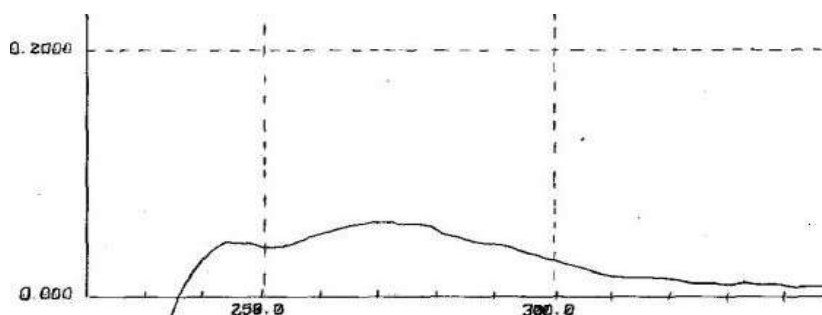


Рис. 1. Спектр поглощения пластырной массы с «Хлорофиллиптом, экстрактом густым»



Содержание фенолоальдегидов (%) в геле вычисляли по формуле (1):

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 400}{A_0 \cdot a_1} \quad (1),$$

где  $A_1$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность ГСО эвкалимина;  $a_0$  – навеска ГСО эвкалимина в граммах;  $a_1$  – навеска препарата в граммах.

По данной методике были проанализированы 6 образцов геля с «Хлорофиллиптом, экстрактом густым» (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты количественного определения суммы фенолоальдегидов в пластырной массе**

№	$X_{cp}$	$X_i - X$	$(X_i - X)^2$	$S^2$	S	$\Delta X$	$\varepsilon, \%$
1	44,95	2,3466	5,752003	6,5245767	2,554325	2,679993	4,01
2	43,68	2,81	7,8961	3,65976	1,91305	2,007168	4,59
3	41,72	0,273333	0,074711	0,377907	0,614741	0,644985	1,55
4	42,39	0,228333	0,052136	0,518617	0,72015	0,75558	1,78
5	42,58	1,498333	2,245003	1,3555256	1,164155	1,221429	2,87
6	41,24	0,378333	0,143136	0,189616	0,43545	0,456873	1,11

Из данных табл. 2 видно, что содержание суммы фенолоальдегидов в пересчете на ГСО эвкалимина колебалось от 41% до 45% и должно быть не менее 40%, что соответствует требованиям нормативной документации.

В результате экспериментальных исследований определена антимикробная активность диадерматического пластыря в отношении стафилококков и определено количественное содержание биологически активных веществ в пластырной массе.

### Литература

1. Государственная Фармакопея. – XI изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 2. – 398 с.
2. Васильев, А.Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А.Е. Васильев // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, №11. – С. 29-42.
3. Зилфикаров, И.Н. Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L. сем. Myrtaceae) / И.Н. Зилфикаров // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 57-59.
4. Качественный и количественный анализ мягких лекарственных форм эвкалимина / О.А. Сёмкина [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2010. – Вып. 65. – С. 274-278.
5. Системы доставки – лекарственные формы 4-го поколения / Э.А. Коржавых [и др.] // Аптечное дело – 2003. – №3. – С. 28-30.

## THE STUDY OF THE ANTIMICROBIC ACTIVITY AND THE QUANTITATIVE CONTENT OF ACTIVE SUBSTANCES IN FITOPLASTYRE ANTI-INFLAMMATORY ACTION

**Z.D. Khadzhieva**  
**E.A. Teunova**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: TEA-SOGMA@mail.ru*

The article presents the study on the antimicrobial activity of transdermal delivery systems – transdermal patch anti-inflammatory action with phytoextracts. Substrate-carrier adhesive gel impregnated with different concentrations. Study of microbiological activity was carried out by the "wells". The study was selected as the concentration of fiber finish and studied antimicrobial activity on the investigated microorganisms. A definition of quantitative content of active substances in the patch.

Key words: dermatology, transdermal delivery system, the substrate carrier, dressing, transdermal patch, phytoextracts, gel, antibacterial activity, quantitative content.



УДК 615.322'838.03(048.85)

## ТЕХНОЛОГИЯ ПЕННЫХ ВАНН ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**З.Д. Хаджиева**  
**З.Б. Тигиева**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: tig-zarina@mail.ru*

Разработаны технология и гидродинамические параметры технологического процесса приготовления ванн протигивоспалительного действия для использования в бальнеологической практике.

Ключевые слова: ванны, санаторно-курортное лечение, технологическая схема.

Пенные фитованны для бальнеологии представляют собой компактную, мелкопузырчатую, не спадающую после погружения в ванну тела больного пену кремового цвета с приятным ароматом [1].

Ввиду некоторых недостатков синтетических пенообразующих средств, в бальнеологии наиболее предпочтительным является поиск природных пенообразующих веществ, в связи с чем для применения в бальнеологии были предложены гранулы для растворения в воде и технология пенных ванн на основе экстрактов солодки и шалфея [2]. Выраженные пенообразующие свойства гранул объясняются присутствием в значительном количестве глицирризиновой кислоты. Рецептúra предлагаемых пенных фитованн приведена в табл. 1.

Таблица 1

**Рецептура пенных фитованн**

Наименование сырья	Ед. изм.	Расход сырья			
		местные ванны		полуванны	полные (общие) ванны
		для рук	для ног		
Гранулы	г	50	50	100	200
Вода водопроводная	л	5-7	10-12	25	до 50
Газ (воздух)	м <sup>3</sup>	0,05	0,05	0,1	0,2
Итого пены:	м <sup>3</sup>	0,05	0,05	0,1	0,2

В соответствии с разработанной технологической схемой (см. рис.), весь процесс приготовления и отпуска ванны протекает в бальнеоотделении. Основные технологические стадии процесса предваряют вспомогательные работы по подготовке помещения, персонала и оборудования к производственному процессу. Затем проводятся: приготовление пенной ванны и отпуск процедуры больному.

Приготовление пенной ванны осуществляют непосредственно в бальнеологическом отделении: предварительно помещение для отпуска процедуры и оборудование (ванна, барботер) подвергают санитарной обработке.

Для получения пенных ванн нами использовалась емкость для получения общих ванн, применяемых обычно в санаторно-курортных учреждениях; производили сборку системы для барботирования, включающую разделительную решетку с помещенной под ней системой перфорированных трубок, в которые подается компрессором воздух под давлением 2,5 атм.

В подготовленную ванну набирали 50 л водопроводной воды с температурой 42°С, добавляли 200 г гранул, включали компрессор и получали пену в количестве, равном объему ванны; измеряли температуру пены, которая должна быть 36°С. Для снижения пеногашения больному рекомендуется перед процедурой принять душ для удаления потовых и жировых выделений. Больного помещали на разделительную решетку таким образом, чтобы пена покрывала все тело; время процедуры 10-15 минут. После окончания процедуры больной смывал с кожи остатки пены и отдыхал в течение 30 минут.

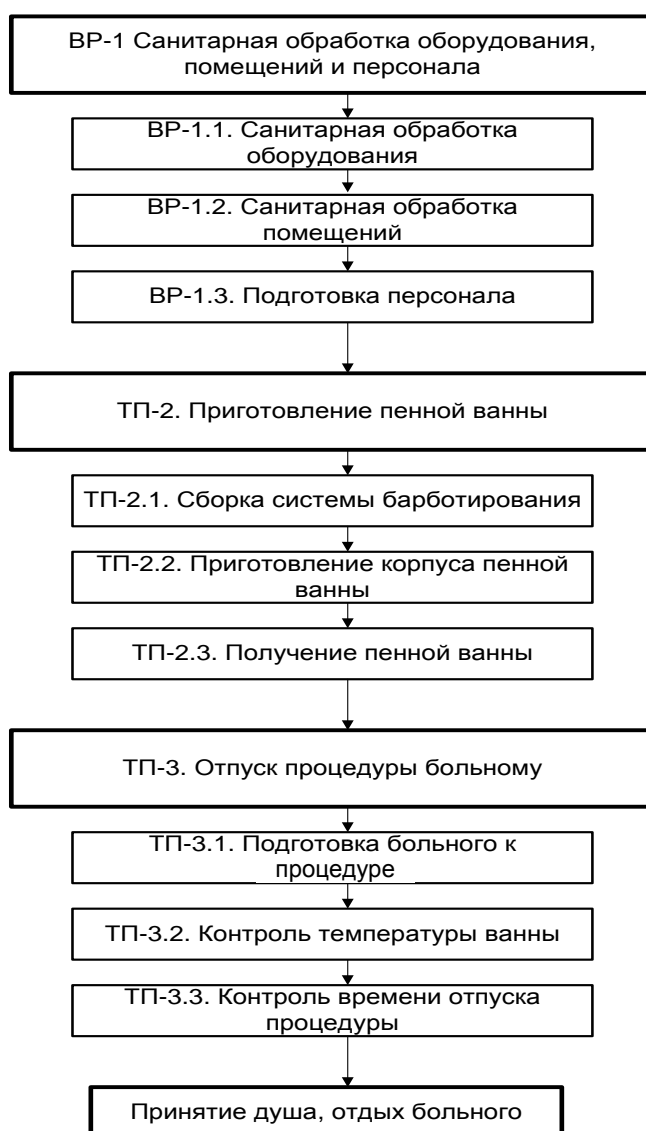


Рис. Технологическая схема приготовления и отпуска ванн

Проведенные расчеты позволили обосновать оптимальные размеры пор барботера, дисперсность газовой фазы и скорость подачи газа в емкость.

Результаты сравнительного изучения качества образующейся пены в ванне в зависимости от конструктивных особенностей барботера представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Зависимость кратности пены, полученной методом барботирования, от степени дисперсности газовой фазы и условий ее достижения**

$d_0$ , м x $10^{-3}$	$d_n$ , м x $10^{-3}$	$\frac{d_n}{d_0}$	S, м x $10^{-4}$	$\beta$	V, $10^{-3}$ м <sup>3</sup> /с
1,0	3,5	3,5	2,0	3,6	1,1
2,0	4,4	2,21	1,8	5,1	1,7
3,0	5,1	1,7	1,7	6,2	2,2
4,0	5,2	1,3	1,5	7,2	2,6
5,0	6,0	1,2	1,4	8,9	3,3

для определения расхода газа расход жидкости  $V_{ж}$  рассчитан в соответствии с временем заполнения ванны (2 мин.) и составил  $4,2 \times 10^{-4}$  м<sup>3</sup>/с

Исходя из того, что пена образована из 50 л жидкости, объем пены не должен превышать 250-300 л, за оптимальные показатели кратности  $\beta$  принимали значения





от 5,1 до 6,2. При этом степень дисперсности газовой фазы составляла соответственно 4,4 и 5,1 мм и обеспечивалась за счет диаметров отверстий барботера 2,0 и 3,0 мм.

Полный объем пены получался для данной емкости через 2,0-2,5 минуты при скорости расхода газа в пределах 1,7-2,2 л/с.

По результатам исследований разработаны технология и гидродинамические параметры технологического процесса приготовления ванн противовоспалительного действия для использования в бальнеологической практике.

#### Литература

1. Изучение возможности медицинского применения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул / З.Д.Хаджиева [и др.] // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – №16(87). Вып. 11. – С. 114-119.

2. Хаджиева, З.Д. Пенные терапевтические системы технологические аспекты и классификация / З.Д. Хаджиева // Фармация. – 2007. – №1. – С. 35-37.

### **TECHNOLOGY OF FOAM BATH FOR THEIR USE IN THE PRACTICE OF SPA-TREATMENT**

**Z.D. Khadzhieva**

**Z.B. Tigieva**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: tig-zarina@mail.ru*

Here it is presented the technology and the hydrodynamic parameters of the technological process of preparing baths for the use of anti-inflammatory action in balneologic practice.

Key words: baths, sanatoria-and-spa treatment, competitive capacity, a technological scheme.



УДК 615.454.1.014.22.016

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОЗДАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ОЛЕОГЕЛЯ

**З.Д. Хаджиева<sup>1</sup>**  
**И.Н. Зилфикаров<sup>2</sup>**  
**Е.А. Теунова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

<sup>2</sup> *ЗАО «ВиФитех», г.Оболensk*

*e-mail: TEA-SOGMA@mail.ru*

В статье изложены исследования по изучению реологических показателей мягкой лекарственной формы – олеогеля противовоспалительного действия с «Хлорофиллиптом, экстрактом густым». По результатам проведенного эксперимента были определены реологические показатели. Предложена технологическая схема производства олеогеля в промышленных условиях.

Ключевые слова: кожные заболевания, «Хлорофиллипт, экстракт густой», олеогель, реологические свойства геля, технологическая схема.

В настоящее время в терапии кожных заболеваний, сопровождающихся воспалительными реакциями, применяются глюкокортикостероидные средства (ГКС), иногда в сочетании с антибактериальными препаратами. Риск развития серьезных побочных эффектов довольно высок, и имеются противопоказания к применению данной медикаментозной терапии [3, 5, 7].

Растительные препараты эвкалипта давно известны своими клиническими эффектами, и область их применения довольно широка. В дерматологической практике применяют растворы хлорофиллипта. Известно об антибактериальной активности хлорофиллипта в отношении стафилококковых микроорганизмов, устойчивых в отношении многих антибиотиков и синтетических препаратов [4, 6, 8]. Клинический эффект неоспорим, но данные препараты неудобны в применении и могут снижать терапевтический эффект лекарства. Выбор лекарственной формы зависит от распространенности воспалительного поражения кожного покрова. Так, для оказания эффекта на более глубоко лежащие ткани (например, дерма) применяют мази, гели при тщательном втирании, применении компрессов, повязок. Актуальной задачей становится разработка геля с оптимальными реологическими показателями и создание технологической схемы производства. В качестве основного действующего вещества использовали «Хлорофиллипт, экстракт густой». На основании проведенных ранее биофармацевтических, микробиологических исследований подобран оптимальный состав геля: «Хлорофиллипт, экстракт густой», аэросил, нипагин, нипазол, масло льняное.

Процесс нанесения и усилия, затраченные на распределение геля по коже, аналогичны процессу, происходящему во время сдвига геля в ротационном вискозиметре, и усилию – напряжению сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям. Реологические свойства гелей влияют на такие терапевтические и потребительские показатели, как высвобождаемость лекарственных веществ, фасуемость и экструзия из туб, удобство и легкость нанесения на кожу. Структурно-механические свойства являются важными факторами, определяющими терапевтические и потребительские свойства мягких лекарственных форм [1].

Исследование реологических характеристик позволило нам оценить влияние вспомогательных и действующих веществ на структурно-механические и упруго-вязко-пластичные свойства гелей. Структурно-механические свойства (вязкость, предельное напряжение сдвига) являются факторами, влияющими на скорость диффузии лекарственного вещества, от которых зависит терапевтический эффект геля. Олеогель подвергли реологическим методам исследования, которые основаны на наличии структуры коагуляционного типа, характеризующегося упруго-вязко-пластичными свойствами.

Изучение реологических параметров проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» типа RV (Германия) с цилиндрическим и конусопластинчатым устройством.



вом при температуре 20°C. Массовую долю геля (15,0) помещали в измерительное устройство «Н» с цилиндром «Н» и термостатировали при 20°C в течение 30 мин. Затем в измерительном устройстве вращали цилиндр при двенадцати последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, при этом регистрируя показатели индикаторного прибора. Путем вращения цилиндра в измерительном устройстве при максимальной скорости в течение 10 минут проводили разрушение структуры изучаемых гелей, после чего регистрировали показания индикатора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении [2].

Величину предельного напряжения сдвига рассчитывали по формуле 1:

$$\tau = C \cdot \alpha \cdot 10^{-3} \quad (1),$$

где  $\tau$  – предельное напряжение сдвига (Н/м<sup>2</sup>);  $C$  – константа прибора (дин/см<sup>2</sup>);  $\alpha$  – показания шкалы.

Эффективную вязкость вычисляли по формуле 2:

$$\eta = f \cdot \tau \quad (2),$$

где  $\eta$  – эффективная вязкость;  $f$  – вычислительный фактор.

Касательное напряжение, действующее в геле, определяли по двум диапазонам жесткости, для каждого из которых имеется своя цилиндрическая константа (формула 3).

$$\tau_r = Z\alpha \quad (3),$$

где  $\tau_r$  – касательное напряжение, Н/м<sup>2</sup>;  $Z$  – константа цилиндра, Н/м<sup>2</sup> x 1/дел.;  $\alpha$  – показания измерительного прибора.

Динамическую вязкость определяли по формуле 4:

$$\eta = \tau_r \cdot D_r \quad (4),$$

где  $\eta$  – динамическая вязкость, Па·с;  $\tau_r$  – касательное напряжение, Н/м<sup>2</sup>;  $D_r$  – градиент скорости, с<sup>-1</sup>.

Механическую стабильность гелей (МС) исследовали по известной методике. Рассчитывали МС как отношение прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут во внутреннем цилиндре прибора при скорости 1500об/мин, по формуле 5:

$$МС = \tau_1 / \tau_2 \quad (5),$$

где:  $\tau_1$  – предел прочности структуры неразрушенной системы;  $\tau_2$  – предел прочности структуры разрушенной системы.

Тиксотропные свойства геля представлены на рис. 1 в виде петли гистерезиса, образованной восходящими и нисходящими кривыми. В период убывающего напряжения вязкость геля вновь постепенно возрастает, однако восстановление прежней структуры запаздывает.

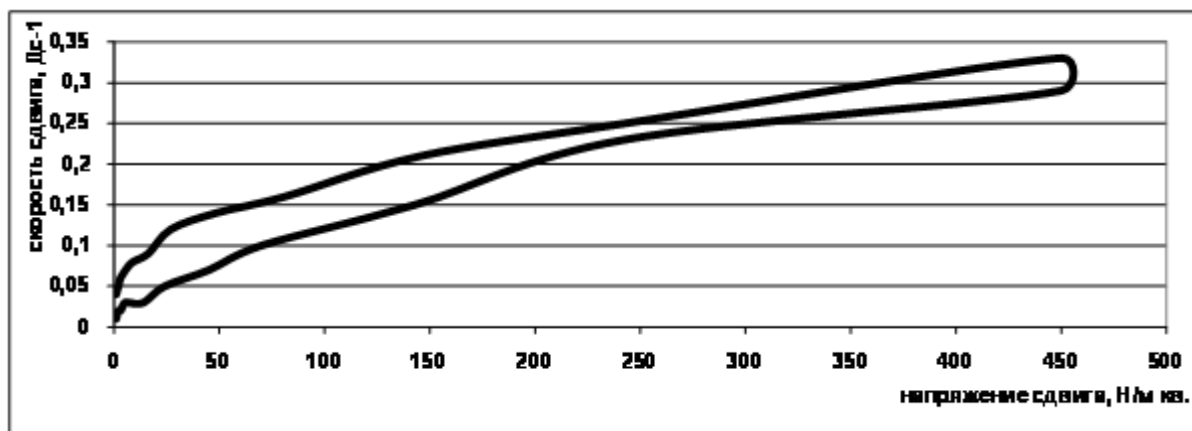


Рис. 1. Реограмма течения олеогеля с «Хлорофиллиптом, экстрактом густым»

Исходя из рис. 1 видно, что касательное напряжение плавно возрастает с увеличением скорости деформации до величин, соответствующих полному разрушению структуры. Ширина петли гистерезиса служит относительной оценкой степени струк-



турообразовательных процессов в мазях. Чем больше площадь петли гистерезиса, тем процессы структурообразования в системах глубже, что влечет за собой повышение ее стабильности. О стабильности геля при длительном хранении можно судить по данным механической стабильности, которая составила 1,1. Помимо этого можно заключить, что в системе преобладают обратимые тиксотропные (коагуляционные) связи, которые способны восстанавливаться после разрушения системы.

В результате комплексных исследований экспериментально обоснован состав геля и предложена технологическая схема производства геля с «Хлорофиллиптом, экстрактом густым» (рис. 2).

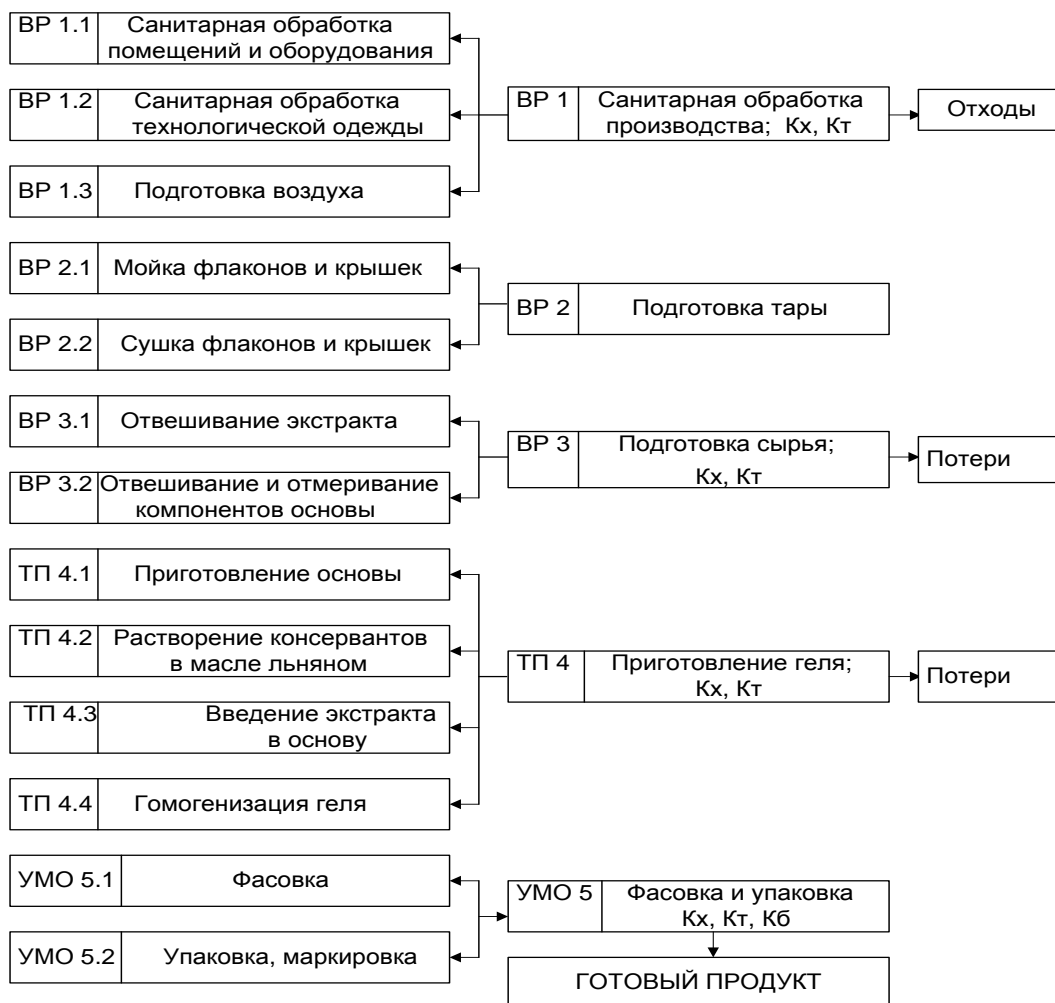


Рис. 2. Производственная схема получения геля с «Хлорофиллиптом, экстрактом густым» в промышленных условиях

Особенностью данной технологической схемы является этап ТП 4.1. – приготовление основы. Для производства олеогеля мы рекомендуем использовать реактор – смеситель соответствующей емкости для компонентов с вязкостью – 200 нс/см<sup>2</sup>. В реакторе растворяли консерванты в масле льняном. Массу уплотняли азросилом с периодическим перемешиванием. Гомогенизацию геля проводили 1-1,5 часа, визуально фиксируя растворение действующих компонентов и получение геля. После образования однородной прозрачной массы к основе добавляли действующее вещество и гомогенизировали до полного диспергирования фитоэкстракта в основе. Гель фасовали по массе в алюминиевые тубы с навинчивающейся крышкой.

В результате реологических исследований можно заключить, что гель представляет собой тиксотропную систему, достаточно стабильную и пластичную, способную намазываться на кожу, выдавливаться из туб и обеспечивать необходимую стабиль-



ность системы в процессе технологических операций. Также предложена оптимальная технологическая схема производства геля в промышленных условиях.

### Литература

1. Аркуша, А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. канд. фармац. наук: 15.00.01 / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.
2. Гладышев, В.В. Изучение влияния состава носителей мазевых лекарственных форм на их реологические свойства / В.В. Гладышев // Актуальные вопросы медицины и биологии. – Днепропетровск, 1997. – С.359-363.
3. Дифференциальный подход к назначению комбинированных топических стероидов – минимизация риска нежелательных лекарственных реакций / Н.Г. Короткий [и др.] // Дерматология (приложение consilium medicum). – 2009. – № 3. – С.3-6.
4. Зилфикаров, И.Н. Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L., сем. Myrtaceae) / И.Н. Зилфикаров // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 57-59.
5. Рациональный выбор наружного глюкокортикостероида в лечении воспалительных дерматозов / Горячкина М.В. [и др.] // Дерматология (приложение consilium medicum). – 2009. – №1. – С. 3-8.
6. Сапронова, Н.Н. Лекарственные растения: дерматотропные препараты / Н.Н. Сапронова // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2008. – №7. – С. 72-76.
7. Топические стероиды в лечении дерматозов с выраженным гиперкератозом / К.М. Ломоносов [и др.] // Дерматология (приложение consilium medicum) – 2009. – №2. – С. 3-7.
8. Antibacterial effects of *Eucalyptus globulus* leaf extract on pathogenic bacteria isolated from specimens of patients with respiratory tract disorders / M.N. Salari [at all] // Clin Microbiol Infect. – 2006. – №12. – pg. 194-196.

## DETERMINATION OF RHEOLOGICAL INDICES AND CREATION OF THE TECHNOLOGICAL SCHEME OF OLEOGEL PRODUCTION

**Z.D. Khadzhieva<sup>1</sup>**

**I.N. Zilfikarov<sup>2</sup>**

**E.A. Teunova<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

<sup>2)</sup> *Ltd. Vifitech, Obolensk*

*e-mail: TEA-SOGMA@mail.ru*

The investigations of the rheological indices of the soft dosage form oleogel with «Hlorophillipt, the thick extract», of the anti-inflammatory activity have been given an account of in the paper. Rheological indices have been determined according to the results of the experiment carried out. Technological scheme of the oleogel production under industrial conditions has been suggested.

Key words: skin diseases, «Hlorophillipt, the thick extract», oleogel, gel rheological properties, technological scheme.



УДК 615.234.003.1

## ОЦЕНКА КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ВАНН, ПОЛУЧАЕМЫХ НА ОСНОВЕ ГРАНУЛ, ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ

**З.Д. Хаджиева**  
**З.Б. Тигиева**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: tig-zarina@mail.ru*

В статье изложены комплексные исследования для получения объективной оценки конкурентоспособности ванн на основе солодки экстракта сухого и «Сальвина, экстракта густого». Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности использования их в санаторно-курортном лечении.

Ключевые слова: ванны, санаторно-курортное лечение, конкурентоспособность.

Проблема атопического дерматита (АД) приобретает все большее значение в современной медицине. Рост заболеваемости в последнее десятилетие, хроническое, с частыми рецидивами, течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики сегодня ставят это заболевание в ряд наиболее актуальных проблем медицины [1]. Наряду с внутренним лечением АД используют и наружное: применяются мази, пасты, кремы, примочки, а в санаторно-курортном лечении – ванны, оказывающие противовоспалительный, противозудный эффект.

Особый интерес представляют препараты из лекарственных растений. Широкий спектр воздействия от молекулярного до организменного уровня, отсутствие аллергических реакций и других осложнений при длительном применении снискали им большую популярность. Наиболее значимо использование их с помощью новых систем доставки (пенные ванны, интрагастральные кислородные коктейли), которые расширяют сферу применения, показания и сужают круг противопоказаний. В настоящее время в санаторно-курортных учреждениях используют солодковые ванны.

Нами ранее были получены гранулы на основе солодки экстракта сухого и «Сальвина, экстракта густого» для растворения в воде [2]. Немаловажными факторами, отражающими качество новой лекарственной формы, являются экономичность и доступность, в связи с чем целью настоящей работы явилось проведение комплексных исследований для получения объективной оценки конкурентоспособности ванн в санаторно-курортном лечении в сравнении с солодковыми ваннами. Объектом исследования были ванны на основе фитоэкстрактов – солодки экстракта сухого и «Сальвина, экстракта густого».

Для оценки конкурентоспособности исследуемых ванн в соответствии с выбранными критериями применили метод расстановки приоритетов, который обоснован на качественном сравнении двух объектов по одному или нескольким критериям с последующей обработкой в количественном соотношении.

В ходе исследования была составлена анкета-матрица, заполняемая экспертом при парном сравнении объектов на количественном уровне по изученным приоритетам.

В состав экспертной группы вошли 10 специалистов, врачей санаториев Кавказских Минеральных Вод (КМВ), средний возраст которых составил 41,6 года, стаж работы по специальности – 15,4. Уровень компетентности экспертов, который также был нами изучен, находился в пределах от 0,4 до 0,5.

Опрос в группе проводили по анкетам-матрицам (табл. 1).

Таблица 1

**Анкета-матрица при сравнении двух объектов**

Критерии оценки	Объекты сравнения	
	Солодковые ванны	Исследуемые ванны
X1	=	>
X2	<	=



Эксперт высказывает на качественном уровне для пары сравниваемых объектов суждение о предпочтительности одного из объектов или равноценности в терминах: «лучше» >, «больше» >, «хуже» <, «меньше» <, «равно» =, «также» =.

Собранные анкеты обрабатывали путем перевода оценки качественной в количественную, с помощью расчетных коэффициентов:

- «лучше», «больше» 1,5;
- «хуже», «меньше» 0,5;
- «также», «равно» 1,0.

Обработав индивидуальные суждения экспертов, переходили к получению групповой оценки путем расчета средней арифметической. Суммируя средние данные, получали сумму абсолютных экспертных оценок по каждой итерации.

Из средних значений матрицы определяли абсолютный приоритет ( $P_{абс.}$ ) объектов друг перед другом по каждому критерию. Относительный нормированный приоритет ( $P_{отн.}$ ) находили как отношение абсолютного приоритета объекта по  $r$ -му критерию к сумме всех абсолютных приоритетов, при этом должно быть выполнено условие, что сумма всех относительных нормированных приоритетов равна единице. Наибольшее численное значение относительного приоритета характеризует максимальную степень опрошенности признаков у объекта [3].

Далее определяли комплексный приоритет, суммируя показатели относительных нормированных приоритетов по всем критериям.

Для экспертной оценки солодковых ванн нами предложено 9 оценочных приоритетов, результаты оценки приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Данные экспертной оценки конкурентоспособности солодковых ванн и ванн на основе фитоэкстрактов, полученные методом расстановки приоритетов**

Показатели экспертной оценки	Эффективность	Побочное действие	Противопоказания	Спектр действия	Органолептические свойства	Предпочтения	Удельный вес в бюджете лечения	Ценовая доступность	Фактор времени
Ванны абс. X1	2,5	1,5	1,5	2,5	2,5	2,5	2,0	2,0	2,0
Солодковые ванны абс. X2	1,5	2,5	2,5	1,5	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0
$P_{абс. 1}$	7,75	3,75	3,75	7,75	7,75	7,75	4,0	4,0	4,0
$P_{абс. 2}$	2,25	6,25	6,25	2,25	2,25	2,25	4,0	4,0	4,0
$P_{отн. 1}$	0,775	0,375	0,375	0,775	0,775	0,775	0,5	0,5	0,5
$P_{отн. 2}$	0,225	0,625	0,625	0,225	0,225	0,225	0,5	0,5	0,5

*Примечание:* комплексный приоритет –  $P_{отн. к X_1} = 5,975$ ;  $P_{отн. к X_2} = 5,025$ .

Из табл. 2 следует, что наиболее конкурентоспособными из двух видов сравниваемых ванн являются ванны, разработанные по нашей рецептуре, в связи с тем, что значение относительного приоритета по ряду итераций у них почти в два раза выше, чем у солодковых ванн. В качестве преимущества исследуемых ванн экспертами отмечены более высокие эффективность и широта спектра действия, лучшие органолептические свойства, предпочтение ванн на основе двух фитоэкстрактов больными при равной ценовой доступности.

К достоинствам, кроме того, следует отнести небольшое количество побочных эффектов.

Таким образом, на основании экспертной оценки нами установлена более высокая конкурентоспособность предлагаемых ванн при их применении в санаторно-курортной практике в сравнении с солодковыми ваннами. Проведена комплексная



оценка конкурентоспособности ванн для лечения атопического дерматита при использовании их в санаторно-курортном лечении с помощью метода расстановки приоритетов. В сравнении с солодковыми ваннами показана более высокая конкурентоспособность исследуемых ванн. Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности более широкого использования ванн с экстрактами солодки и сальвина в санаторно-курортной практике.

### Литература

1. Изучение возможности медицинского применения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул / З.Д. Хаджиева [и др.] // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – №16(87). – Вып.11. – С. 114-119.
2. Максимкина, Е.А. Конкурентоспособность аптечной организации в условиях рынка // Е.Е. Максимкина, Е.Е. Лоскутова, В.В. Дорофеев. – М.: МЦФЭР, 1999. – 256 с.
3. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике / Ю.В. Сергеев // Медицина для всех. – 2001. – №2. – С. 32-35.

## EVALUATION OF THE COMPETITIVE CAPACITY OF THE GRANULE-BASED BATHS DURING THE SANATORIA-AND-SPA TREATMENT

**Z.D. Khadzhieva**  
**Z.B. Tigieva**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: tig-zarina@mail.ru*

Complex co investigations have been carried out to obtain an objective estimation of the competitive capacity of the baths with liquorice dry extract and «Salvine, thick extract», the results being described in the paper. The studies carried out have shown the perspectiveness of their application in the sanatoria-and-spa treatment.

Key words: baths, sanatoria-and-spa treatment, competitive capacity, liquorice dry extract, «Salvine, thick extract».





УДК 615.273'454.23.014.22.015.14'4

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВУЮ КИСЛОТУ И ДИПИРИДАМОЛ

**Т.Н. Глижова**  
**З.Ф. Степанова**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

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

Разработаны композитные суппозитории, содержащие кислоту ацетилсалициловую и дипиридамолом, изучена их антиагрегантная активность. В результате исследований было доказано, что ректальная форма композитных суппозиториях с ацетилсалициловой кислотой и дипиридамолом оказывает выраженное антиагрегантное действие по сравнению с лекарственными препаратами моносоства.

Ключевые слова: суппозитории, антиагрегантное действие, ацетилсалициловая кислота, дипиридамолом.

В настоящее время инсульт – вторая после ишемической болезни сердца (ИБС) причина смертности в мире, поэтому одной из основных задач современной медицины является профилактика инсульта. Применяется достаточно много средств для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), терапии ИБС. Применение этих препаратов для многих пациентов становится пожизненным, поэтому к их эффективности и безопасности необходимо предъявлять самые высокие требования.

Накопленные к сегодняшнему дню результаты исследований позволили признать назначение антиагрегантов наиболее перспективным путем профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Целями наших исследований стали: подбор оптимальной основы для суппозиториях с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и дипиридамолом, технология и биофармацевтическое исследование.

При разработке суппозиториях одним из значимых фармацевтических факторов, оказывающим значительное влияние на высвобождение и всасывание вещества, является основа [3, 4].

При разработке суппозиториях с АСК и дипиридамолом к основе предъявляли такие требования, как отсутствие раздражающего действия и одновременно наличие достаточно высоких адгезивных свойств по отношению к слизистой оболочке кишечника, стабильность при хранении, совместимость с лекарственными веществами, а также способность легко их отдавать. В результате анализа литературы, для проведения эксперимента были использованы основы гидрофильного и липофильного характера [4, 5]. Среди гидрофильных суппозиторных основ в отечественной и зарубежной фармации широкое применение находят полиэтиленгликоли (ПЭГ). При разработке суппозиториях многими авторами чаще используются сплавы ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в соотношении 1:9 и 2:8. На основании этого и учитывая содержание лекарственных веществ, вводимых по типу суспензии, в эксперименте использовали сплав ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в соотношении 2:8.

Учитывая литературные данные, использовали традиционную дозировку дипиридамола. Как антиагрегант кислота ацетилсалициловая действует в диапазоне доз 30–325 мг, поэтому в эксперименте использовали дозу на человека 1 мг/кг и 0,5мг/кг. Эффект дипиридамола, по данным литературы, достигается уже при дозировке 0,25 мг. Нами предварительно были проведены биофармацевтические исследования по выбору оптимальной основы для суппозиториях комбинированного состава, содержащих кислоту ацетилсалициловую и дипиридамолом. Для этого мы использовали метод высвобождения в желатиновый гель с индикатором – раствором хлорида железа 1%.

После взаимного контакта действующих веществ с желатиновой массой наблюдали окрашенные зоны. Анализируя полученные данные, можно заключить, что оп-



тимальные результаты в плане высвобождения обеспечивает основа ПЭГ 400 и ПЭГ 1500 в соотношении 2:8.

Выполнение биологических исследований на лабораторных животных проводилось с учетом Рекомендации по этике Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) [6]. В этой связи, эксперимент обоснован и направлен на получение результатов, не достижимых другими методами; при проведении эксперимента были приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий экспериментальных животных.

Для фармакологического исследования были разработаны экспериментальные образцы суппозиторий с разной дозировкой АСК для определения оптимального соотношения с дипиридамолом. Изучаемые суппозитории применяли в экспериментальной дозировке с учетом коэффициента межвидового переноса доз. С учетом коэффициента межвидового переноса доз с организма человека на крыс (0,59) изготовили лабораторные образцы суппозиторий с эквивалентным содержанием компонентов в разных дозах. Суппозитории экспериментальным животным (крысы) вводили ректально в охлажденном виде ежедневно в течение 7 дней в одно и то же время. Диаметр лабораторных образцов суппозиторий составил 2,5-2,8 мм, длина 28–31 мм.

Наиболее эффективными оказались суппозитории, содержащие небольшие дозы АСК. Комбинированные суппозитории с содержанием аспирина 0,89 и дипиридамола 0,6 проявили наиболее благоприятный фармакологический эффект, интегрируя специфическое действие при минимизации отрицательного побочного воздействия.

Для идентификации АСК и дипиридамола, а также продуктов их деструкции был использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Был изучен ряд систем, содержащих полярные и неполярные растворители.

На хроматографическую пластинку «Сорбфил» наносили по 1 мкл 0,1% растворов АСК, кислоты салициловой (СК) – продукта её деструкции и 0,01% раствора дипиридамола в спирте этиловом 95%. Пятна высушивали на воздухе и хроматографировали восходящим способом. Хроматограмму высушивали и проявляли сначала в УФ-свете (254 нм). Дипиридамолом обнаруживали по ярко-зеленой флуоресценции на фиолетовом фоне. Затем хроматограмму обрабатывали раствором хлорида железа (III) с последующим нагреванием в сушильном шкафу при температуре 105°C в течение 5 минут. АСК и СК обнаруживали по появлению фиолетовых пятен на желтом фоне. Значения R<sub>f</sub> приведены в табл. 1.

Таблица 1

### Выбор системы растворителей

Состав системы	Кг		
	дипиридамолом	КАС	КС
Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (10:10:0,2)	0,35	0,51	0,21
Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (19:0,2:0,8)	0	0,49	0,43
Хлороформ-ацетон (1:1)	0,24	0,19	0,15
Этанол-вода-25% раствор гидроксида аммония (25:0,3:0,25)	0,95	0	0,30
Хлороформ-этанол-ледяная уксусная кислота (19:2,5:2,5)	0,56	0,61	0,45
Хлороформ-этанол-ледяная уксусная кислота (95 : 1 :4)	0,84	0,87	0,80
Этанол	0,73	0,68	0,61
Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота 5:15:0,2)	0,66	0,70	0,68

Для определения предела обнаружения на хроматографическую пластинку наносили микрошприцем по 0,1; 0,2; 0,3; 1,0 мкл 0,1% растворов АСК и СК и такие же количества 0,01% раствора дипиридамола. Хроматографировали по описанной выше методике и проявляли. Установленные пределы обнаружения приведены в табл. 2.

Для изучения продуктов деструкции проведено термическое разложение лекарственных веществ. Индивидуальные лекарственные вещества и искусственную смесь, содержащую 0,070 г АСК и 0,025 г дипиридамола, помещали в бюксы и нагревали в сушильном шкафу при температуре 105°C. Отбор проб проводили через 1, 3, 6, 24, 36 и 48 часов. Отбирали по 0,01 г каждого лекарственного вещества из пробы, растворяли в



10 мл спирта этилового 95% и наносили по 1 мкл на хроматографическую пластинку. Параллельно наносили пятна свидетелей – такие же количества растворов стандартных образцов лекарственных веществ и искусственной смеси ингредиентов. Хроматограммы рассматривали в УФ-свете и после обработки раствором хлорида железа (III).

Таблица 2

**Пределы обнаружения лекарственных веществ**

Лекарственное вещество	Предел обнаружения в мкг
Дипиридамола	0,1
АСК	10
СК	1

Установлено, что через 1 час термического разложения в АСК и в смеси ингредиентов были обнаружены пятна с  $R_f=0,21$ , соответствующие кислоте салициловой.

Проведенные исследования продемонстрировали перспективность разработанной лекарственной формы для дальнейшего более подробного исследования в экспериментальной и клинической фармакологии, конечной целью которых является выпуск лекарственного препарата суппозиторийев, содержащих ацетилсалициловую кислоту с дипиридамолом.

**Литература**

1. Барене, И.А. Разработка ректальной формы производного дигидронитидина сердечного-сосудистого действия / И.А. Барене, И.Н. Консантинова, В.Г. Микожан // Актуальные вопросы фармацевтической жизни и практики: Тез. докл. в 2 ч. – 4.1. – Курск, 1991. – С. 136-137.
2. Большаков, О.П. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных / О.П. Большаков, Н.Г. Незнанов, Р.В. Бабаханян // Качественная клиническая практика – 2002. – №1.
3. Головин, В.А. Лекарственные средства для ректального введения / В.А. Головин, Л.А. Пешехонтова, Е. Лукаш // Врачебное дело. – 1984. – № 11. – С. 7-11.
4. Гуревич, К.Г. Клиническое применение дипиридамола/ К.Г. Гуревич // Вопросы биологической медицины и фармации. – 2003. – № 3. – С.3-4.
5. Козлова, Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных свойств в форме суппозиторийев / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник//Фармация. – 1992. – Т.41, № 6. – С.80-83.
6. Ушкалова, Е.А. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике инсульта / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2007. – № 15. – С. 15-21.

**THE DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY AND BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF SUPPOSITORIES CONTAINING ACETYLSALICYLIC ACID AND DIPYRIDAMOLE**

**T.N. Glizhova**  
**E.F. Stepanova**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

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

Composite suppositories containing acetylsalicylic acid and dipyrindamole were developed, and their antiplatelet activity was studied. As a result of these studies it was shown that the rectal suppository forms of composite with acetylsalicylic acid and dipyrindamole has a strong antiplatelet effect compared with monocomposition medicine agents.

Key words: suppositories, antiplatelet effect, aspirin, dipyrindamole.



УДК 615.326'454.210012.07

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МАСЛЯНОГО ЭКСТРАКТА ТАМБУКАНСКИХ ПЕЛОИДОВ

**Х.Г. Карагулов**  
**А.М. Темирбулатова**  
**Э.Ф. Степанова**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

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

Разработана новая комплексная технологическая схема производства наружного лекарственного препарата – Тамбуканской грязи. Проведена двухфазная экстракция с использованием спирта этилового и растительного масла.

Проведена оценка качества спиртового и масляного экстрактов по основным показателям.

Ключевые слова: Тамбуканская грязь, пелоидотерапия, каротиноиды, масляный и спиртовой экстракты.

Всестороннее изучение физико-химического состава свойств иловой грязи показало ее многогранное действие на организм человека. В механизме лечебного действия грязи большую роль играют органические вещества. Выделенные из Тамбуканской грязи липиды имеют сложный состав: твердые и жирные высокомолекулярные кислоты, фосфолипиды, пигменты. Липиды значимы для созревания и старения организма. Во многом благодаря липидному комплексу грязь ускоряет регенерацию, а выделенные из липидов соли жирных кислот обладают еще и антибактериальной активностью [2].

В зависимости от технологии приготовления получение этих лекарственных препаратов возможно двумя путями: механическим и химическим. Механическим путем получают «нефармакопейные» препараты с помощью отгона, отжима, фильтрация, экстрагирования и другими методами [4].

«Нефармакопейные» препараты, получаемые различными механическими путями, сохраняют микрофлору в процессе стерилизации грязевого раствора и микрофауну нативной грязи, а также другие физико-химические свойства при условии сохранения белка [5].

Химические способы позволяют получить фармакопейные препараты с помощью экстрагирования водой, спиртом, маслами.

Наиболее важной особенностью двухфазной экстракции, отличающей ее от других методов экстрагирования, является то, что в данном случае в контакт с Тамбуканской грязью вступают два экстрагента, каждый из которых в отдельности способен извлекать либо гидрофильные, либо липофильные соединения. Такая технология, как показали результаты исследований, позволяет быстро и с высокой эффективностью проводить комплексную переработку сырья и получать за одну технологическую стадию два продукта (извлечения) с высоким содержанием биологически активных веществ [3].

Цель данной работы – изучение оптимизации процесса экстракции липофильных веществ из грязи озера Тамбукан, расположенного в окрестностях города Пятигорска.

**Обсуждение результатов.** В качестве компонентов двухфазных систем использовали водно-спиртовые смеси различных концентраций и растительные масла [1].

Первым этапом исследований был подбор концентрации спирта этилового ввиду того, что процесс сушки грязи постарались исключить. Для определения оптимальной концентрации спирта этилового грязь после отжима грязевого раствора подвергалась испытанию на влажность.

С учетом остаточной влажности грязи рассчитывали количество спирта этилового 96,6% для получения водно-спиртовой смеси концентрации 70%, 80%, 90%. Отдельно готовили спирто-эфирный экстракт по технологии, предложенной А.Л. Шинкаренко, и спиртовой (96,6%) экстракт из суховоздушной грязи.



Экстракцию проводили при нагревании до 50°C в течение 1 часа. По окончании экстракции содержимое охлаждали, отстаивали в течение 30 минут и осторожно сливали. Характеристика внешнего вида полученных извлечений приведена в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика экстрактов из грязи Тамбуканского озера**

Экстрагент	Массовая доля сухого осадка, %	Внешний вид экстракта
Спирт-эфир диэтиловый 1:5 Сухое сырье	10,2	Желто-коричневый непрозрачный раствор
Спирт 96% Сухое сырье	17,5	Желтый, сильно мутный раствор
Спирт 90% Нативное сырье	26,3	Темно-желтый прозрачный раствор
Спирт 80% Нативное сырье	30,8	Желтый, прозрачный раствор
Спирт 70% Нативное сырье	41,0	Желтый, не прозрачный раствор

Анализ данных, приведенных в табл. 1, показывает, что при снижении концентрации спирта этилового увеличивается доля коллоидных частиц, плохо отделенных отстаиванием и фильтрацией. Сухой остаток веществ, выделенный из нативной грязи, оказался в большем количестве.

Полученные экстракты фильтровали и снимали оптическую плотность в диапазоне длины волн от 380 нм до 670 нм, чтобы оценить степень экстракции основных пигментов грязи. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Спектрофотометрические характеристики экстрактов Тамбуканской грязи**

Длина волны, нм	Оптическая плотность					Сравнительная степень экстракции в сравнении со спирто-эфирной				
	Спирт этиловый				Спирто-эфирная смесь	Экстрагент				Спирто-эфирная смесь
	96%	90%	80%	70%		96%	90%	80%	70%	
380	0,685	0,760	0,823	0,823	946	0,72	0,80	0,87	0,87	1,0
410	0,767	0,875	0,868	0,856	937	0,82	0,93	0,93	0,91	1,0
420	0,664	0,742	0,736	0,739	812	0,82	0,91	0,91	0,91	1,0
430	0,514	0,590	0,593	0,590	652	0,79	0,90	0,91	0,90	1,0
450	0,350	0,413	0,423	0,407	460	0,76	0,90	0,92	0,88	1,0
630	0,430	0,510	0,520	0,520	71	0,60	0,72	0,73	0,73	1,0
645	0,76	0,950	0,860	0,840	100	0,76	0,95	0,86	0,84	1,0
664	0,210	0,217	0,185	0,182	176	0,97	1,0	0,85	0,84	0,81
	Пигментный индекс					Суммарное усреднение				
	2,45	2,72	3,20	3,24	3,70	0,83	0,89	0,88	0,86	0,98

Увеличение значения пигментного индекса свидетельствует об уменьшении содержания хлорофилла в извлечении при неидентичности каротиноидного состава. Степень экстракции суммы пигментов в случае использования спирта этилового 90% концентрации наибольшая в сравнении со спирто-эфирной экстракцией спирто-водными смесями более низкой концентрации. В связи с этим потребовалась операция обезвоживания нативной грязи спиртом этиловым 96,6% в соотношении 1:2. В результате концентрация спирта этилового оказалась 65-70%.

Полученный спиртовой экстракт подвергли химическому анализу: качественному на каротиноиды, хлорофилл, фосфолипиды, на ионы металлов, количественному определению каротиноидов и хлорофиллов. Результаты анализа приведены в табл. 3.



Таблица 3

**Химический анализ спиртового концентрата Тамбуканской грязи**

Название показателя	Полученные результаты
Внешний вид	Прозрачная жидкость желто-коричневого цвета с характерным запахом, солоноватым вкусом
Качественные реакции	
Хлор ион	Положительная
Сульфат ион	Положительная
Магний ион	Положительная
Хлорофилл	Положительная
Фосфолипиды	Положительная
Каротиноиды	Положительная
Количественное содержание	
Каротиноиды	1,0-1,5 мг %
Хлорофилл	5,0-6,0 мг %
Спирт этиловый	65,0-67,0 мг %

Следующим этапом наших исследований было изучение процесса масляной экстракции. К обезвоженной нативной грязи после удаления промежуточного извлечения добавляли масло растительное, нагревали до 50-60°C и полностью удаляли спирт этиловый из смеси, экстракцию повторяли. Масло отделяли от грязи и на опытно-промышленной установке обрабатывали технологию спирто-масляной экстракции. Выход продуктов на каждой технологической операции фиксировали. Характеристика технологических операций и выход продуктов на каждой операции приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Технологический выход по каждой операции производства масляного экстракта Тамбуканской грязи**

Название операции	Исходные продукты и полупродукты	Количество, кг	Конечный продукт или полупродукт, отход	Выход за одну операцию, кг	Числовые показатели
Отжим измельчение грязи	Нативная грязь Тамбуканского озера	9,3	Грязь отжатая	5,0	Влажность 30%
			Грязевой раствор	4,3	Содержание солей 37,5 г/л
Спиртовая экстракция	Грязь отжатая	5,0	Спиртовый концентрат	2,0	Каротиноиды 1,2 мг%, спирт 65%
	Спирт этиловый 96,6%	10,0			
Спиртово-масляная экстракция	Грязь после экстракции спиртом	11,0	Масляный концентрат	2,5	Каротиноиды 4 мг%
	Масло растительное	3,0	Отгон спирта этилового в расчете на 100%	5,0	
Спиртово-масляная экстракция повторная	Грязь отработанная	5,4	Масляный концентрат	2,75	Каротиноиды 2,5 мг%
	Спирт этиловый 96,6%	10,0	Отгон спирта этилового в расчете на 100%	7,0	
	Масло растительное	3,0			

Отходы – отработанная грязь 4,7 кг.

Анализ данных, приведенных в табл. 4, показал, что в результате многоступенчатой структуры технологического процесса за один технологический цикл можно получить из 9,3 кг лечебной нативной грязи 5,25 кг масляного экстракта с содержанием суммы каротиноидов 3,2 мг%. Кроме того, помимо основного продукта получили 4,3 кг грязевого раствора, 2,0 кг спиртового концентрата с содержанием кароти-



ноидов 1,2 мг% и 4,7 кг отработанной грязи с содержанием масляного раствора в ней около 1,2 кг.

Полученные результаты легли в основу разработки технологической схемы производства масляного экстракта Тамбуканской грязи, условно названного Тамбуил. Отличительные особенности технологии Тамбуила в сравнении с ранее разработанной технологией лекарственного препарата Тамбуканской грязи, качество которой было регламентировано по ФС 42-2916-92, приведены в табл. 5.

Из анализа данных, приведенных в табл. 5, выход целевого продукта при спирто-масляной экстракции повышается в 1,5-2 раза с 1 кг нативной грязи в сравнении с 1 кг высушенной грязи. При этом очевидны преимущества новой технологической схемы: отсутствие энергоемких операций – сушки грязи и ее измельчения, использование экологичных растворителей: спирта этилового и масла растительного; побочные продукты и отходы предположительно могут быть использованы в косметике. Кроме того, растительное масло является лучшим растворителем для полярной липидной фракции грязи, чем масло вазелиновое.

Таблица 5

**Технологические отличительные признаки лекарственных препаратов Тамбуканской грязи, полученных по вновь предлагаемой технологии и по ранее известной технологии**

Особенности технологических схем	
Лекарственный препарат, полученный по ранее известной технологии	Тамбуил
Используется высушенная при 60°C и измельченная до размера частиц 0,5-1,0 мм Тамбуканская грязь	Используется отжатая до содержания 25% влаги и пропущенная через краскотерку грязь
Используется экстрагент спирт этиловый – эфир диэтиловый (1:1) по отношению к грязи 1:5	Грязь обезвоживается крепким этанолом в соотношении 1:1 или 1:2 по отношению к массе грязи. Далее проводится экстракция смесью спирта и масла растительного при небольшом вакууме до полного удаления спирта этилового. Соотношение спирта этилового и масла 1:0,3
Отгон растворителей под вакуумом	Повторная экстракция смесью спирта этилового и масла 1:0,3
Растворение остатка в вазелиновом масле при температуре 80-100°C. Получение концентрата (каротиноидов 10 мг%)	Смешивание экстрактов и доведение до требуемой концентрации каротиноидов маслом растительным (из 1 кг нативной грязи получается 1,7 кг препарата) отходы – грязевой раствор, спиртовый концентрат, грязь отработанная (отходы можно использовать в косметике)
Разбавление концентрата вазелиновым маслом по ФС 42-2915-92 до содержания каротиноидов 1,0 мг% (из 1 кг сухой грязи получается 2 кг препарата) отходы – отгон растворителей, грязь отработанная (отходы не используются)	

Таким образом, в результате проведенных исследований показана возможность создания комплексной технологической схемы производства масляного лекарственного препарата Тамбуканской грязи.

Характеристика химического состава спиртового и масляного экстрактов Тамбуканской грязи после ее обезвоживания свидетельствует о наличии в извлечении ценных химических компонентов, которые относятся как к минеральным соединениям, так и органическим веществам.

Таким образом, проведены технологические исследования по разработке состава и технологии липофильных веществ из грязи Тамбуканского озера. Впервые показана целесообразность использования двухфазной экстракции. Показана перспективность данных разработок в технологическом отношении.



### Литература

1. Бабаскин, Д.В. Макро- и микроэлементный состав торфяных пелоидов / Д.В. Бабаскин. – М.: Человек и лекарство, 2010. – С. 573.
2. Калинин, С.В. Физиология грязелечения как частный случай неспецифической адаптации организма / С.В. Калинин // Вопр. курортол. – 2006. – №5. – С.29-31.
3. Карагулов, Х.Г. Разработка малоотходной технологии лекарственных препаратов пелоидов Тамбуканского озера, их исследование и стандартизация: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Х.Г. Карагулов. – Пятигорск, 2002. – 21 с.
4. Родин, Ю.А. Грязелечение Тамбуканской иловой грязью / Ю.А. Родин, А.А. Ушаков. – М.: Главный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2004. – 33 с.
5. Щербаков, А.В. Сокровища озера большой Тамбукан / А.В.Щербаков. – Эссенуки, 2008. – 81 с.

## CHOOSING OF THE RIGHT TECHNOLOGY FOR OIL EXTRACTS TAMBUKANSKY PELOIDS

**X. G. Karagulov**  
**A.M. Temirbulatova**  
**E.F. Stepanova**

*Pyatigorsk State Pharmaceutical  
Academy*

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

In this article a new integrated technological scheme of the external drug Tambukansky dirt was presented. A two-phase extraction using ethyl alcohol and vegetable oil was held.

The evaluation of the quality of alcohol and oil extracts of the core indicators was taken.

Key words: Tambukansky dirt peloidotherapy, carotenoids, oil and alcoholic extracts.





УДК 615.457, 615.011.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ И МОРФОЛОГИИ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА К ТКАНЯМ ГЛАЗА

**Е.Т. Жилякова**  
**О.О. Новиков**  
**В.В. Аكوпова**  
**Н.Н. Попов**  
**И.Ю. Гончаров**  
**А.В. Бондарев**

*Белгородский государственный университет*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

В статье описаны офтальмологические терапевтические системы, в состав которых входят вставки с лекарственными веществами. Мягкие контактные линзы, используемые в качестве транспортного средства, регулируют непрерывное высвобождение лекарственных веществ. В статье также изложена морфология различных типов мягких контактных линз.

Ключевые слова: офтальмологическая терапевтическая система, мягкие контактные линзы, сорбция, десорбция.

Анализ рынка лекарственных препаратов, применяемых в терапии офтальмологических заболеваний, показывает, что наибольшей популярностью пользуются жидкие лекарственные формы (глазные капли) – 75,6%, на долю твердых лекарственных форм приходится 13,3%, меньшую долю занимают мягкие лекарственные формы (ЛФ) (глазные мази, гели) – 11,1% [1, 5].

Однако существующие ЛФ имеют ряд недостатков: частые инстилляций глазных капель, микробное загрязнение при многократном использовании и как следствие возникновение сопутствующих заболеваний глаз, в первую очередь инфекционных, низкая терапевтическая эффективность лекарственного средства при инстилляций глазных капель, недостаточная комфортность при применении [1, 2, 3].

При инстилляций лекарственных веществ в форме глазных капель их действие ограничивается лишь передней камерой. В более глубокие отделы глаза лекарственные вещества в форме глазных капель практически не поступают. При местном применении лекарственных средств в глазной практике следует также учитывать, что вытекание части препаратов из конъюнктивального мешка и элиминация через слезоносовой проток снижают их эффективность [4].

К недостаткам глазных капель следует также отнести отсутствие пролонгированного эффекта. Существует два пути решения этой проблемы:

- 1) увеличение вязкости;
- 2) создание терапевтической офтальмологической системы – средства транспорта лекарственного препарата к тканям глаза.

Однако введение компонентов, увеличивающих вязкость жидкой лекарственной формы, не освобождает полученные глазные капли от такого недостатка как невозможность отследить изменение концентрации лекарственного препарата в тканях глаза.

Разрабатываемые офтальмологические терапевтические системы представляют собой комплексы, в состав которых входят вставки с лекарственными веществами, и являются офтальмологическими транспортными системами. Мягкие контактные линзы, предлагаемые нами в качестве транспортного агента, регулируют непрерывное высвобождение лекарственного вещества в течение всего времени контакта офтальмо-терапевтической системы с роговицей глаза.

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение поверхностных свойств и структуры мягких контактных линз (МКЛ), регулирование процессов сорбции лекарственного препарата в МКЛ и его десорбции из контактной линзы в ткани глаза.

Для исследования были отобраны образцы МКЛ разных материалов: «Optima FW (Baush & Lomb)» – материал линзы полимакон; «Cooper Flex UV (Cooper Vision)» – метафилкон А; «Pure Vision (Baush & Lomb)» – балафилкон А; «Soflens Daily Disposable (Baush & Lomb)» – хилафилкон В. Исследование морфологии поверхности контактных линз проводили на сканирующем зондовом микроскопе.

На рис. 1 представлена микрофотография линзы на основе полимакона (гидрогелевый полимер). Этот образец на квадрате  $7 \times 7$  мкм содержит 3 глубокие поры (14 нм) и 4 (до 7 нм) маленькие, диаметр которых на поверхности линзы до 0,6 мкм.

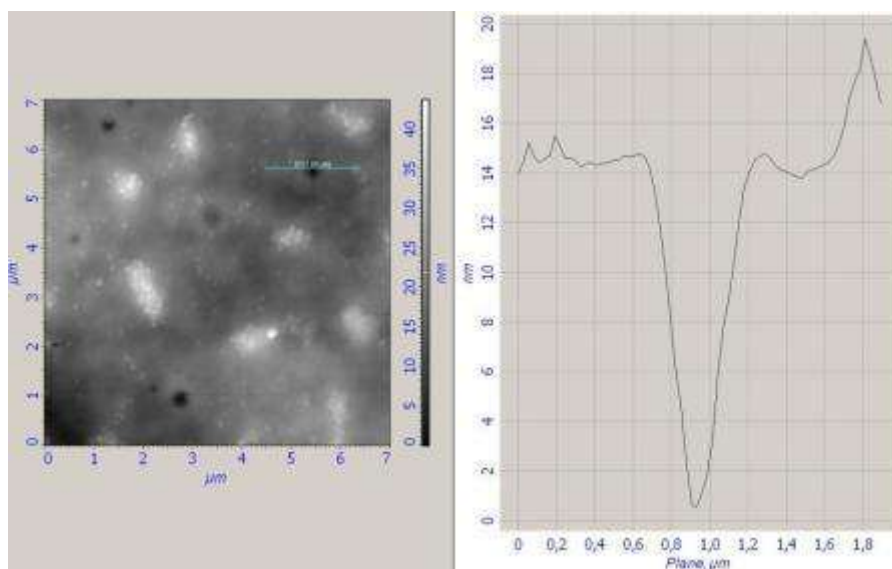


Рис. 1. Микрофотография поверхности и профиля линзы на основе полимакона.

Из микрофотографии на рис. 2 следует, что линза из материала метафилкона А имеет поры неправильной формы, окруженные лучеобразными бороздами поверхности, глубина пор такой линзы 37 нм, а диаметр на поверхности 0,3 мкм.

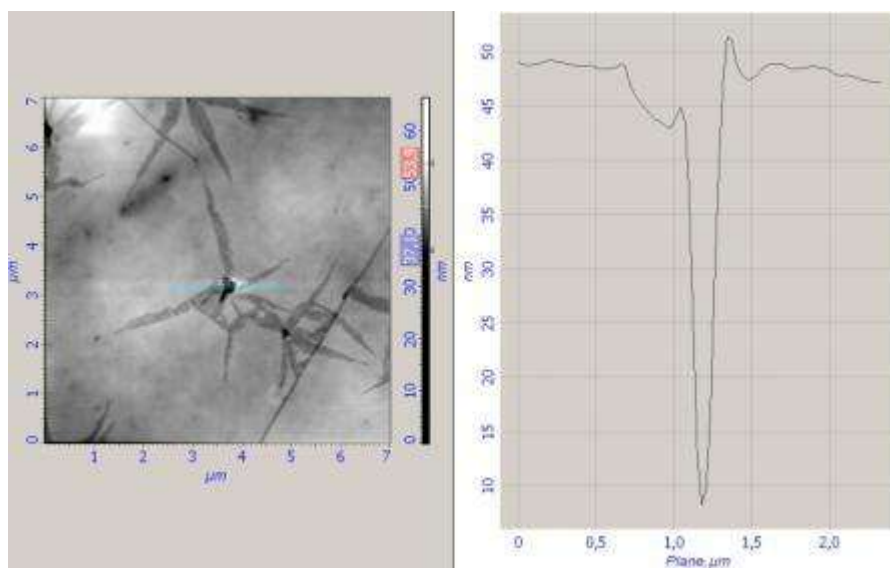


Рис. 2. Микрофотография поверхности и профиля линзы на основе метафилкона А

Рис. 3 отражает поверхностные свойства контактной линзы на основе силикон-гидрогелевого материала – балафилкона А. Образец линзы на такой же площади содержит 11 пор со следующим профилем: глубина 37 нм, диаметр на поверхности линзы

0,5 мкм. Поры в данной контактной линзе имеют не строго коническую форму, что увеличивает поверхность для сорбции лекарственных препаратов.

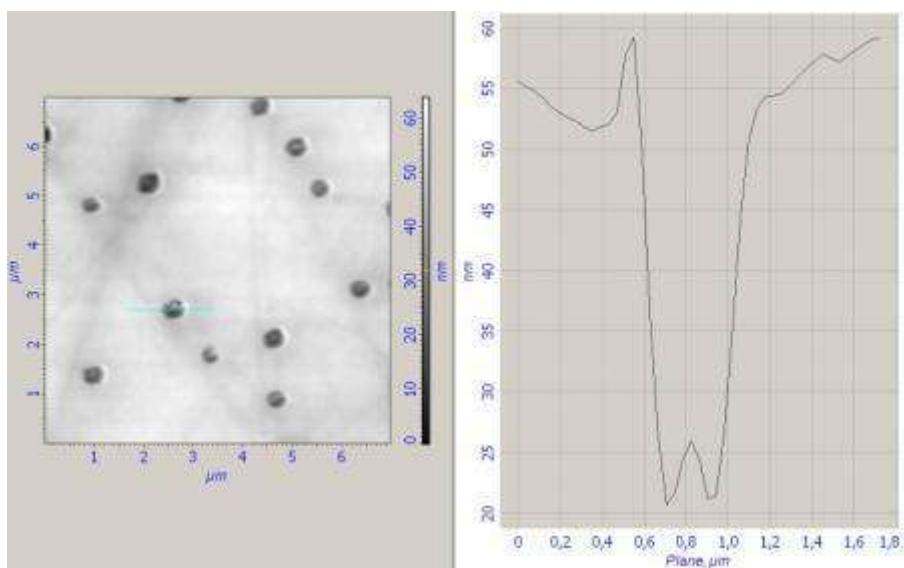


Рис. 3. Микрофотография поверхности и профиля линзы на основе балафилкона А.

Рис. 4 описывает свойства материала линзы – хилафилкона В. На микрофотографии наблюдаются узкие поры диаметром до 0,4 мкм на поверхности линзы и глубиной 25 нм.

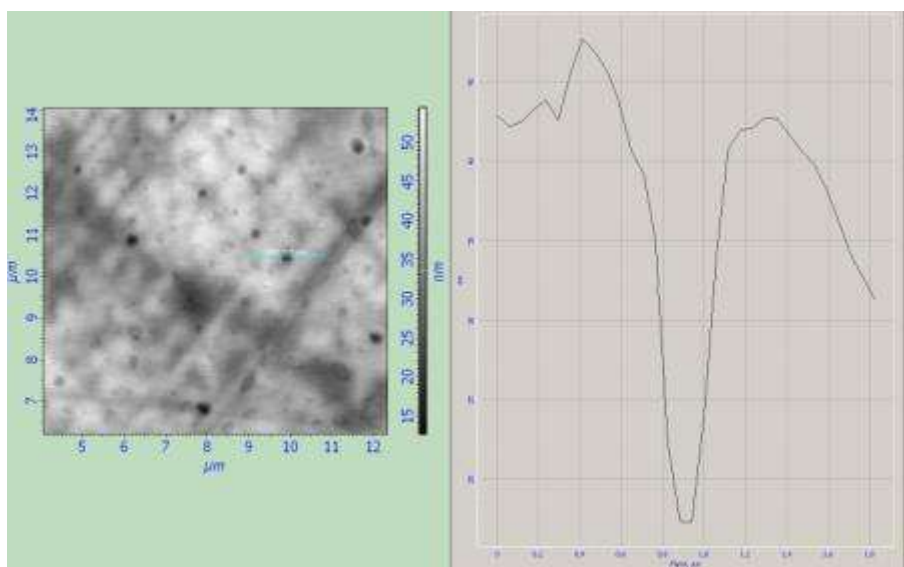


Рис. 4. Микрофотография поверхности и профиля линзы на основе хилафилкона В

Анализ рис. 1–4 показывает, что от материала линзы зависят такие физические параметры пор как диаметр и глубина. Помимо этого линзы разных материалов отличаются по форме пор и их количеству, что оказывает влияние на сорбционную способность контактных линз из различных материалов.

*Работа выполнена в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № П865 от 23 мая 2010.*



### Литература

1. Жилиякова, Е.Т. Офтальмологические препараты антикатарактального действия: современное состояние проблемы и пути ее решения / Е.Т.Жилиякова, М.Ю. Новикова // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина и фармация. – 2006. – №3 (23). – Вып. 4.
2. Жилиякова, Е.Т. Современные комбинированные глазные капли /Е.Т. Жилиякова, М.Ю. Новикова // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина и фармация. – 2006. – №6 (26). – Вып. 4.
3. Жилиякова, Е.Т. Маркетинговый анализ розничного рынка офтальмологических препаратов в г. Белгороде и Белгородской области / Е.Т. Жилиякова, Е.Ю. Тимошенко // Актуальные проблемы теоретической и практической медицины : материалы междунар. науч. конф. – Баку, 2007.
4. Жюль Баум. Бактериальный конъюнктивит: диагностика и лечение./ Жюль Баум. // Новости МСРПА. – 1999. – Вып.2.
5. Майчук, Ю.Ф. Острый конъюнктивит / Ю.Ф. Майчук // Consilium – provisorum. – 2004. – Т.4.

## **STUDY OF THE SURFACE AND THE STRUCTURE OF SOFT CONTACT LENSES TO THE ESTABLISHMENT OF THERAPEUTIC OPHTHALMIC DRUG DELIVERY TO THE TISSUES OF THE EYE**

**E.T. Zhilyakova  
O.O. Novikov  
V.V. Akopova  
N.N. Popov  
I.Y. Goncharov  
A.V. Bondarev**

*Belgorod State University*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

This article describes the ophthalmic therapeutic systems, which include inserts with medicinal substances. Soft contact lenses are used as the vehicle, adjust the continuous release of drugs. The article also described the morphology of different types of soft contact lenses.

Key words: Ophthalmic therapeutic system, soft contact lenses, sorption, desorption.



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

**М.А. Халикова**  
**Д.А. Фадеева**  
**Е.Т. Жилиякова**  
**О.О. Новиков**  
**О.А. Кузьмичева**  
**М.Г. Ковалева**

*Белгородский государственный университет*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

В работе представлены результаты определения технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Изучена форма и размер частиц, распределение частиц по размерам, сыпучесть, угол естественного откоса и насыпная плотность порошка.

Ключевые слова: гидроксипропилметилцеллюлоза, технологические характеристики, форма и размер частиц, сыпучесть, насыпная плотность.

Для оценки технологичности порошкообразных веществ, а также для прогнозирования поведения сыпучих масс в условиях промышленного производства определяют их технологические свойства [1].

К технологическим свойствам сыпучих материалов относят форму и размер частиц, гранулометрический состав, сыпучесть, угол естественного откоса и максимальную насыпную плотность.

Указанные технологические свойства оказывают влияние на организацию бесперебойного технологического процесса и качество конечного продукта, в связи с чем их значения необходимо поддерживать на оптимальном уровне и учитывать при проведении технологических операций.

**Определение формы и размера частиц ГПМЦ.** С целью изучения пространственного очертания, формы и размера частиц ГПМЦ нами изучены их микроскопические характеристики на растровом электронно-ионном сканирующем микроскопе Quanta 200 3D с электроннолучевой колонной, оснащенной вольфрамовым катодом, ускоряющее напряжение от 200 эВ до 30 кВ, разрешение (при оптимальном WD) 3,5 нм при 35 кВ; 3,5 нм при 30 кВ в режиме естественной среды; < 15 нм при 1 кВ в режиме низкого вакуума.

При съемке в режиме низкого вакуума, ускоряющего напряжения 20,00 кВ, увеличения 500, площади поля зрения – 0,541 мм получено изображение топографии частиц субстанции ГПМЦ, представленное на рис. 1.

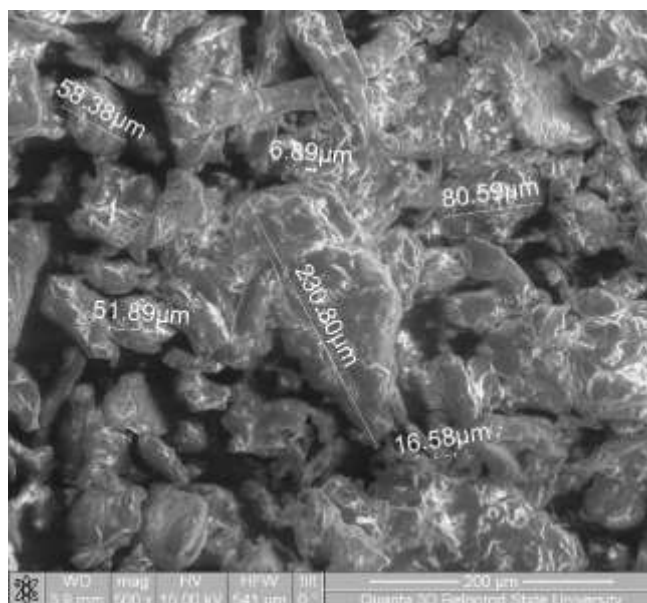


Рис. 1. Растровый электронно-микроскопический снимок исходного образца ГПМЦ



Из данных рис. 1 видно, что субстанция ГПМЦ морфологически представляет собой аморфные частицы неоднородной формы с неровной поверхностью, многочисленными микротрещинами, средний размер частиц составляет 65 мкм.

**Определение гранулометрического состава исходных образцов полимеров.** Для определения гранулометрического (фракционного) состава порошков исследуемых полимеров использовали лазерный анализатор размеров частиц «Analysette 22 NanoТес». По сравнению с «классическими» методами измерения – рассеивом, седиментацией либо анализом по изображению – лазерная дифракция обладает рядом важных преимуществ, таких как краткое время анализа, хорошая воспроизводимость и точность, простая калибровка, большой диапазон измерений и высокая универсальность.

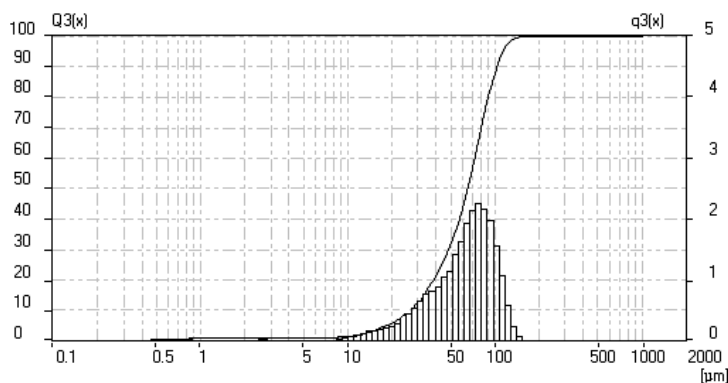


Рис. 2. Распределение по размерам микрочастиц ГПМЦ

На рис. 2 представлены: интегральная кривая в координатах  $Q_3(x)=f(\mu\text{m})$  (левая шкала), показывающая, сколько процентов порошка ГПМЦ имеет размер частиц меньше либо равный данному, и гистограмма в координатах  $q_3(x)=f(\mu\text{m})$  (правая шкала), показывающая количество образца с данным размером частиц.

Установлено, что средний размер частиц ГПМЦ составляет 65,11 мкм, арифметическое значение – 65,113 мкм, удельная площадь поверхности – 2006,74 см<sup>2</sup>/см<sup>3</sup>.

Информация дифракционных картин может использоваться не только для определения размера частиц полимера, но и для анализа их формы.

Форма частиц большинства полимеров не является сферической. Частицы несферической формы рассеивают излучение в их предпочтительных пространственных направлениях. Если в лазерный пучок попадает не слишком большое количество частиц, на основе получаемой информации может выполняться анализ их формы.

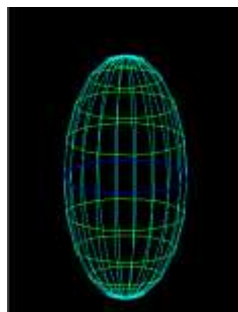


Рис. 3. Параметры формы микрочастиц порошка ГПМЦ

Установлено, что коэффициент элонгации частиц ГПМЦ размером 65,505 мкм составляет 1,34.

Также нами установлено, что для исследуемых полимеров характерно преобладание фракции частиц с размером от 74 до 81 мкм, что составляет 8,83% от общего объема пробы ГПМЦ.



**Определение угла естественного откоса исходных образцов полимеров.** Для определения угла естественного откоса использовали прибор ВП-12А с установленным угломером.

Угол естественного откоса — угол между образующей конуса из сыпучего материала и горизонтальной плоскостью. Угол естественного откоса изменяется в широких пределах — от 25 до 30° для хорошо сыпучих материалов, от 60 до 70° для связных материалов. Таким образом, угол естественного откоса является показателем, определяющим потенциальную сыпучесть материала.

Для определения угла естественного откоса предварительно взвешенный на весах Sartorius LA220S исследуемый полимер в количестве 10,0 г с точностью до 0,001 г помещали в воронку с закрытой заслонкой. Затем включали для утряски порошка тумблер и по истечении 20 секунд открывали заслонку, при этом порошок высыпался на горизонтальную поверхность, образуя горку свободной насыпью. Подводя угломер к образованному порошком конусу, определяли угол естественного откоса по шкале. По шести повторным опытам рассчитывали среднее значение угла естественного откоса.

В соответствии с полученными результатами среднее значение угла естественного откоса для порошка ГПМЦ составляет 50°, а значит, данный полимер обладает недостаточной потенциальной сыпучестью.

**Определение сыпучести исходных образцов полимеров.** Сыпучестью или текучестью порошков называют способность испытуемого материала под силой собственной тяжести обеспечивать равномерное заполнение материального канала.

Наиболее точные результаты, с хорошей воспроизводимостью получают при определении сыпучести на стандартизованных приборах. В данной работе использовали стандартный прибор ВП12А, снабженный генератором вибраций.

Образцы исследуемых полимеров взвешивали на весах Sartorius LA220S в количестве 30,0 г с точностью до 0,001 г и осторожно, без уплотнения, засыпали в воронку, предварительно сняв крышку. Включали устройство тумблером при закрытой заслонке и одновременно включали электромагнит и секундомер. Электромагнит притягивает якорь, сжимая амортизатор. С частотой 50 Гц вибрация от якоря передается воронке, которая связана с якорем при помощи тяги и шарнира. После 20 секунд утряски, необходимой для получения стабильных показателей, открывали заслонку и отсчитывали секундомером с точностью до 0,2 секунд время истечения материала из воронки в приемный стакан. По окончании истечения порошка прибор выключали.

Сыпучесть исследуемых образцов полимеров рассчитывали по формуле 1:

$$V = \frac{m}{t-20}, \quad (1)$$

где V – сыпучесть, г/с; m – масса навески, г; t – полное время опыта, с; 20 – время утряски, с.

Из полученных результатов следует, что исследуемые образцы ГПМЦ обладают неудовлетворительным значением сыпучести (1,0 г/с). Таким образом, использование исследуемых образцов полимеров в производственных условиях может вызывать затруднения в обеспечении оптимального технологического процесса.

**Определение максимальной насыпной плотности исходных образцов полимеров.** Насыпная плотность — масса единицы объема свободно насыпанного порошка, определяемая путем свободной насыпи порошка в определенный объем со стандартным уплотнением.

Насыпная плотность зависит от формы, размера, плотности частиц порошка (гранул), их влажности. По значению максимальной насыпной плотности можно прогнозировать объемы матричных каналов, реакторов, питателей и прочих производственных емкостей, вовлеченных в технологический процесс.

Максимальную насыпную плотность исследуемых полимеров измеряли на приборе для определения насыпного объема модели 545Р-АК-3 Ждановского завода технологического оборудования медицинской промышленности (ЖЗТО).





На электронных весах Sartorius LA220S взвешивали 5,0 г исследуемого полимера с точностью до 0,001 г и засыпали его в измерительный цилиндр. Устанавливали амплитуду колебаний посредством регулировочного винта и после отметки по шкале прибора фиксировали положение контргайкой. Устанавливали амплитуду 35–40 мм. Частоту колебаний устанавливали при помощи автотрансформатора в пределах 150–200 кол/мин по счетчику. Далее включали прибор тумблером и следили за отметкой уровня порошка полимера в цилиндре.

Когда уровень порошка становился постоянным (через 5–10 мин), прибор выключали.

Максимальную насыпную плотность рассчитывали по формуле:

$$\rho_n^{max} = \frac{m}{V} = \frac{5 \times 10^3}{V}, \quad (2)$$

где  $\rho_n$  – объемная плотность кг/м<sup>3</sup>; V – объем порошка в измерительном цилиндре после утряски, м<sup>3</sup>; m – масса сыпучего материала, кг.

С целью получения статистически верных результатов проводили 6 повторных измерений и рассчитывали среднее значение максимальной насыпной плотности по формуле 2, которое для исследуемого образца ГПМЦ составило 625 кг/м<sup>3</sup>, что соответствует легким порошкам.

Таким образом, для обеспечения рентабельного технологического процесса необходимо оптимизировать исследованные технологические показатели порошка ГПМЦ.

*Работа выполнена совместно с Научно-образовательным и инновационным центром «Наноструктурные материалы и нанотехнологии».*

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № П217 от 23 апреля 2010г.*

### Литература

1. Swarbrick, J. Encyclopedia of pharmaceutical technology [Text]. Third edition. Vol.1. / J. Swarbrick. – Pinehurst. : PharmaceuTech, Inc. : Informa Healthcare USA, Inc., 2007. – 4128 p.

## DETERMINATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE

**M.A. Khalikova**

**D.A. Fadeeva**

**E.T. Zhilyakova**

**O.O. Novikov**

**O.A. Kuzmicheva**

**M.G. Kovaleva**

*Belgorod State University*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

The article presents the results of the determination of technological parameters hydroxypropylmethylcellulose. Studied the shape and size of particles, particle size distribution, flowability, angle of repose and bulk density of powder.

Key words: hydroxypropylmethylcellulose, technological characteristics, the shape and size of particles, flowability, bulk density.





## «НАНОФЛЮОР» – БИОАКТИВНЫЙ ФТОРИРУЮЩИЙ ЛАК НОВОГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ

**В.Ф. Посохова<sup>1</sup>**

**В.П. Чув<sup>1</sup>**

**Л.Л. Гапочкина<sup>1</sup>**

**Л.А. Лягина<sup>1</sup>**

**А.А. Бузов<sup>1</sup>**

**С.Н. Гонтарев<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> ЗАО «ВладМиВа», г. Белгород

<sup>2)</sup> МУЗ «Детская стоматологическая поликлиника», г. Белгород

e-mail: [posohova\\_vera@mail.ru](mailto:posohova_vera@mail.ru)

В статье изложены процессы деминерализации и реминерализации твердых тканей зуба. Рассмотрена возможность применения регенеративного подхода в решении вопросов реминерализации тканей зуба с использованием биоактивного лечебно-профилактического лака «Нанофлюор». Представлены данные сканирующей электронной микроскопии, подтверждающие эффективность предложенного препарата.

Ключевые слова: реминерализация тканей зуба, наногидроксилapatит, Нанофлюор, биоактивные материалы.

Ткань зуба – природный композитный материал с низким содержанием органических и высоким содержанием минеральных компонентов, состоящий из игловидных кристаллов гидроксилапатита  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})]$  диаметром около 30 нм. Как и в костной ткани, минеральные компоненты зуба отвечают за его механическую прочность. Однако ни эмаль, ни дентин не способны самостоятельно восстанавливаться после повреждения (кариес, стираемость и т. д.), поскольку эмаль не содержит клеток, а аппозиция дентина может происходить только на поверхности пульпы.

В твердых тканях зуба постоянно происходят процессы деминерализации и реминерализации. Деминерализация происходит в результате потери ионов кальция и фосфат-ионов из структуры зуба. Механизм естественной реминерализации в полости рта осуществляется за счет фосфат-ионов и ионов кальция, находящихся в слюне [1].

Чтобы понять все эти процессы, рассмотрим структуру эмали зуба. Эмаль зуба состоит из плотно упакованных кристаллических призм, состоящих на 97% из ионов кальция и фосфат-ионов. Каждая призма состоит из сотен кристаллов, располагающихся в определенной последовательности и представляющих различные по структуре классы апатитов. Кристаллы апатитов имеют различную растворимость, причем наименее растворимым является гидроксилапатит. При  $\text{pH}=7,0$  слюна является источником ионов кальция и фосфат-ионов для эмали зубов. Процесс реминерализации начинает замедляться при понижении уровня  $\text{pH}$  в полости рта и практически прекращается при критическом уровне  $\text{pH}=5,0-5,5$  (для эмали) и  $\text{pH}=6,8$  (для дентина). Эмалевые призмы начинают повреждаться и в дальнейшем разрушаться в результате деминерализации. Поверхность зуба становится менее плотной, в результате чего возникает локальный кариозный дефект. Расстояние от границы дефекта до дентинных канальцев уменьшается, поэтому любое гидродинамическое воздействие, изменяющее внутриканальцевое давление, вызывает изменение скорости тока зубной жидкости в дентинных канальцах, что в свою очередь механически раздражает нервные окончания волокон, вызывая боль. Далее происходит обезвоживание дентинных канальцев, и незащищенные нервные окончания реагируют резким проявлением боли на любые внешние раздражающие факторы (температурные, химические и механические), что соответствует гидродинамической теории М. Бранстрема – возникновение повышенной чувствительности зубов. Восстановление внутриканальцевого давления (при закрытии дентинных канальцев) приводит к быстрому устранению болевой чувствительности. Более сложен механизм проявления болевой чувствительности, возникающий за счет микротрещин эмали [2].

Для решения вышеизложенной проблемы применяют «регенеративный» подход, который заключается в создании и использовании материалов на основе фосфатов кальция (например, гидроксилапатита), стимулирующих восстановление тканей зуба и обладающих высокой проникающей способностью. Важен не только химический состав, но и структура кристаллов гидроксилапатита, поскольку это определяет отклик организма на чужеродный материал. Добиться этого очень сложно, тем более в промышленных масштабах. Тем не менее, химическое и структурное соответствие биоматериала тканей зуба – один из основных принципов в этой области. С этой точки зрения, идеально вещество, во всём подобное костному биоматериалу зуба. Наиболее приемлемым для этих целей является использование спиртового коллоидного раствора наногидроксилапатита, кристаллы которого не имеют определённой пространственной ориентации, сравнимы по размеру, микроморфологии, химическому составу и структуре с естественной эмалью и дентином зуба (рис. 1).



Рис. 1. Светопольное изображение частиц наноразмерного гидроксилапатита, полученное при помощи просвечивающего электронного микроскопа JEM2100 фирмы JEOL.

На основе наногидроксилапатита в виде спиртового коллоида, легко осаждаемого в участках дефектов эмали зуба, разработан и выпускается на предприятии ЗАО ОЭЗ «ВладМиВа» лечебно-профилактический лак «Нанофлюор» с заданной биоактивностью. Данный материал содержит несколько активных компонентов, количество которых сбалансировано для достижения максимального противокариозного эффекта. Наноструктурный коллоидный гидроксилапатит способствует восстановлению минеральной структуры эмали зуба, реминерализации дентина глубокой кариозной полости и нормализации функционального состояния пульпы зуба.

В качестве активного фторирующего компонента в состав лака входит аминофторид – органическое соединение фтора нового поколения, обладающее повышенной фторирующей активностью с длительным терапевтическим действием. Кроме того, наличие ионов фтора активизирует процесс образования фторапатита. Высокая проникающая способность раствора копаловой смолы, обладающей антисептическими и бактерицидными свойствами, обеспечивает долговременное и надежное «запечатывание» микротрещин эмали зуба. Лак образует тонкую прочную плёнку в течении 40-60 с, не влияющую на адгезию реставрационных материалов к дентину. Хлорбутанол оказывает умеренно отвлекающее, противовоспалительное и антисептическое действие. Таким образом, поверхность зуба, покрытая лаком, становится менее пористой, соответственно, менее восприимчивой к температурным, химическим и механическим раздражителям. Чувствительность зубов заметно уменьшается в результате obturation дентинных канальцев. Кроме того, восстановленная эмаль лучше отражает белый свет, делая зубы яркими и блестящими, что очень важно для эстетического восприятия.

При исследовании методом сканирующей электронной микроскопии (растровый электронно-ионный сканирующий микроскоп Quanta 200 3D фирмы FEI)\* поверхности зуба покрытой лаком «Нанофлюор» были получены результаты (рис. 2, 3), позволяющие подтвердить образование плотно зафиксированного слоя лака на всей исследуемой поверхности эмали зуба.

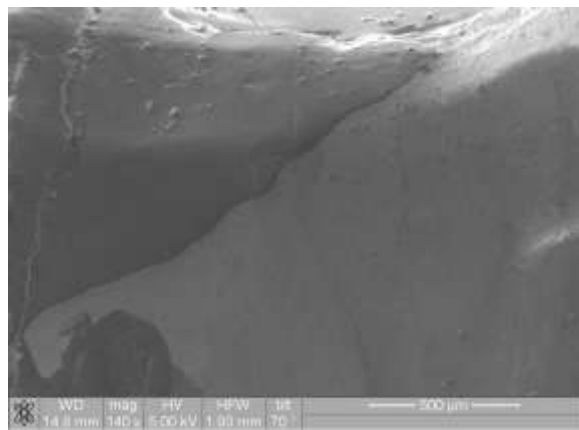


Рис. 2. Изображение фрагмента зуба, покрытого лаком «Нанофлюор» (темная поверхность)



Рис. 3. Увеличенное изображение фрагмента одной из трещин, покрытой лаком «Нанофлюор»

На рис. 4 изображен скан поверхности эмали. Ясно видно, что в области поверхности скана шлифа имеются микропоры, средний диаметр которых составляет 2 мкм. При нанесении лака на поверхность зуба (рис. 5) образуется плотный тонкий слой. Это способствует сцеплению с поверхностью зуба. С одной стороны, лак не скалывается, с другой – пациенты не чувствуют его как некое «инородное тело» на зубах. Вязкие лаки в противоположность этому образуют очень толстые слои с шероховатой поверхностью. Пациент при этом автоматически больше манипулирует языком, что ведёт к преждевременным сколам. Свойство хорошей текучести и смачиваемости является преимуществом при лечении труднодоступных областей – фиссур, аппроксимальной области или шейки зуба.

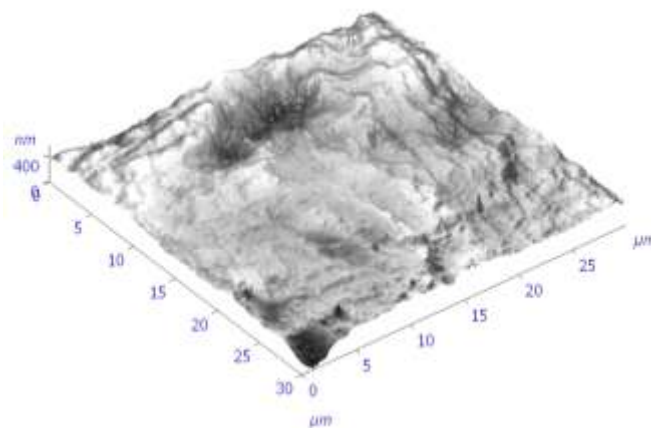


Рис. 4. Скан поверхности шлифа зуба, выполненный на атомно-силовом микроскопе NTEGRA AURA

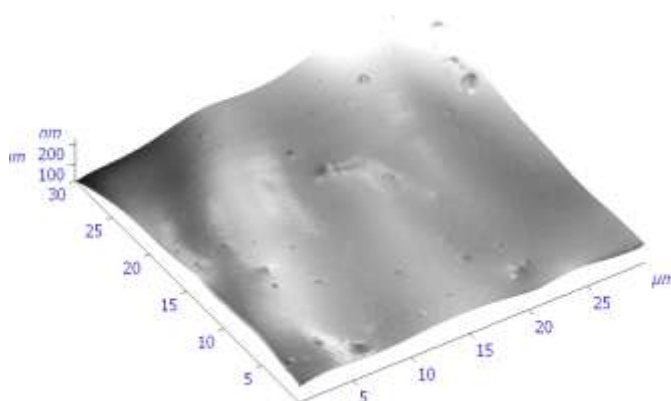


Рис. 5. Скан поверхности шлифа зуба, предварительно покрытый лаком «Нанофлюор», выполненный на атомно-силовом микроскопе NTEGRA AURA

Детализированный анализ проникающей способности лака в дентинные каналы зуба возможен при использовании сканирующей электронной микроскопии (СЕМ). Исследование проведено на удалённых по ортодонтическим показаниям постоянных премолярах верхней челюсти. Зубы до исследования хранились во влажной среде при температуре  $-4^{\circ}\text{C}$ . Исследуемые зубы отпрепарированы в пределах эмали и дентина: 1-я группа контрольная – поверхность дентина после традиционной обработки полости, включая протравливание (рис. 6); 2-я группа зубов – поверхность дентина после традиционной обработки полости, включая протравливание, в соответствии с инструкцией была обработана лаком и исследована на СЕМ (рис. 7, 8).

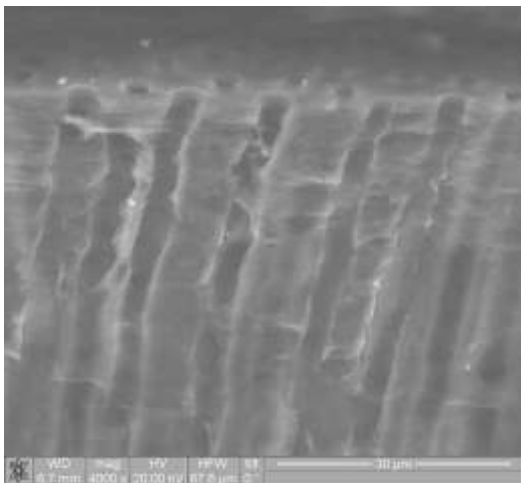


Рис. 6. Дентинные каналы

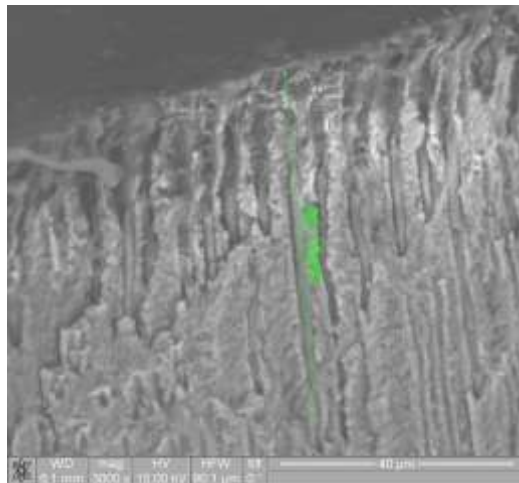


Рис. 7. Поперечный скол дентина, поверхность которого была предварительно обработана лаком «Нанофлюор» (Quanta 200 3D – электронно-ионный сканирующий микроскоп).

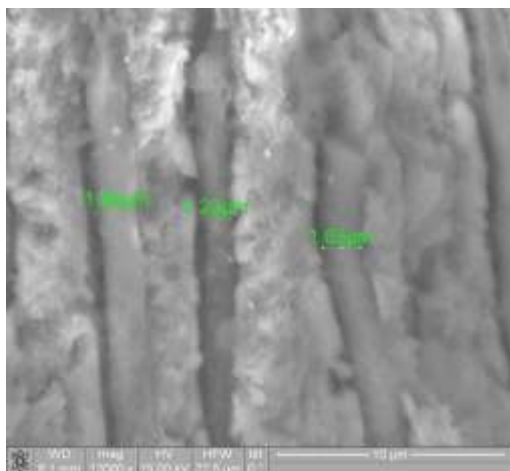


Рис. 8. Участок поперечного «скола» дентина, поверхность которого была предварительно обработана лаком «Нанофлюор» (Quanta 200 3D – электронно-ионный сканирующий микроскоп).

Спектр применения лака «Нанофлюор» довольно обширен. Данный препарат применяется для глубокого фторирования и ускоренной реминерализации дентина и эмали:

- при профилактике и лечении первичного и вторичного кариеса, кариеса в стадии пятна, кариеса корня, а также при лечении клиновидных дефектов;
- после снятия зубных отложений при профессиональной гигиенической чистке зубов;
- после удаления брекет-систем и полировки эмали зубов и пломб;
- после кюретажа пародонтальных карманов для защиты пришеечной области зуба при цервикальной гиперестезии;
- при лечении гиперестезии зубов после применения техники травления (реставрация композиционными материалами, герметизация фиссур, установка брекет-систем).



- при абразивном повреждении эмали и дентина в результате неправильной чистки или при травмировании зубов;
- при обработке контактных поверхностей соседних зубов с несъемными ортопедическими конструкциями;
- при обработке «живой» культи препарированного зуба перед фиксацией несъемного протеза;
- при лечении и профилактике кариеса у детей и подростков: сохранение временных зубов до появления постоянных, герметизация фиссур в стадии их созревания, при пигментированных глубоких фиссурах постоянных зубов.;
- перед пломбированием для изоляции глубоких полостей зуба.

Клиническое использование лака «Нанофлюор» не предоставляет трудностей. Лак прост в применении. Его аппликацию можно проводить в домашних условиях.

Лак «Нанофлюор» в среднем на 80% экономичнее других аналогичных материалов. Профилактика и лечение кариеса с помощью лака «Нанофлюор» эффективны для пациента, а также просты и экономичны для врача.

*Работа выполнена в рамках договора № 13.G25.31.0006 по проекту «Создание производства биосовместимых композиционных кальцийсодержащих остеопластических и лечебно-профилактических материалов для медицины».*

#### Литература

1. Федоров, Ю. А. Клиника и лечение гиперестезии твердых тканей зуба / Ю. А. Федоров. – Л.: Медицина, 1970.
2. Эльмар, Х. Терапевтическая стоматология ; пер. с нем. / Х. Эльмар, К. Йоахим, А. Томас. – Львов: ГалДент, 1999. – 409 с.

## «NANOFLYUOR» – BIOACTIVE FLUORINATING LACQUER OF THE NEW MILLENNIUM

**V.Ph. Posohova<sup>1</sup>**

**V.P. Chuev<sup>1</sup>**

**L.L. Gapochkina<sup>1</sup>**

**L.A. Lyagina<sup>1</sup>**

**A.A. Buzov<sup>1</sup>**

**S.N. Gontarev<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> «VladMiVa», Belgorod

<sup>2)</sup> Children's Dental Hospital, Belgorod

e-mail: posohova\_vera@mail.ru

The article describes the process of demineralization and remineralization of dental hard tissues. And consider the possibility of using the regenerative approach in addressing issues remineralization of dental tissue using a bioactive therapeutic and prophylactic lacquer "Nanoflyuor. The data of scanning electron microscopy, confirming the effectiveness of the proposed drug.

Key words: remineralization of dental tissues, nanogidroksilapatit, Nanoflyuor, bioactive materials.



УДК 615.013, 615.011.4

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРОВ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

**М.А. Халикова**  
**Д.А. Фадеева**  
**Е.Т. Жилыкова**  
**О.О. Новиков**  
**О.А. Кузьмичева**  
**Д.В. Придачина**

*Белгородский государственный  
университет*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

В статье изложены результаты исследования физико-химических показателей растворов гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Изучены рН, плотность и вязкость растворов ГПМЦ. Полученные результаты могут быть использованы при разработке пролонгированных офтальмологических препаратов.

Ключевые слова: гидроксипропилметилцеллюлоза, рН, плотность, вязкость, пролонгатор.

Недостатком многих глазных капель является короткий период терапевтического действия, связанный с низкой биодоступностью (около 30%). Это обуславливает необходимость их частой инстилляций, что в свою очередь вызывает неудобство в применении и в некоторых случаях является нежелательным для чувствительной слизистой глаза. Например, максимум гипотензивного эффекта водного раствора пилокарпина гидрохлорида у больных глаукомой наблюдается только в течение 2 часов, поэтому приходится производить инстилляцию глазных капель до 6 раз в сутки. Частые инстилляций водного раствора смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, и тем самым создают условия для возникновения инфекции.

Сократить частоту инстилляций глазных капель и одновременно увеличить время контакта с тканями глаза можно путем пролонгирования, то есть включения в состав полимеров, обеспечивающих вязкость раствора [1].

Пролонгирование действия объясняется увеличением продолжительности нахождения веществ в конъюнктивальном мешке, медленным, но полным всасыванием их через роговицу.

Пролонгирующим компонентам, помимо требований, предъявляемых к вспомогательным веществам, следует отнести и поддержание оптимального уровня лекарственного вещества в организме, отсутствие резких колебаний его концентрации.

Учитывая вышеизложенное, полимеры, используемые в офтальмологии, должны способствовать и/или обеспечивать соответствие лекарственной формы предъявляемым требованиям, то есть выдерживать различные способы стерилизации, обладать свойством биодеструкции и биоинертности, образовывать изогидричные, изотоничные растворы с оптимальными реологическими характеристиками и т.д.

**Исследование физико-химических показателей растворов ГПМЦ.** На процесс набухания и растворения полимеров влияют разные факторы, в том числе значение рН среды, поскольку концентрация ионов водорода определяет степень ионизации заряженных групп в молекуле полимера и их способность связывать молекулы воды. Кроме того, учитывать значение рН растворов полимеров необходимо при условии введения их в качестве пролонгаторов в состав офтальмологических лекарственных форм.

Определение рН проводили потенциометрическим методом в соответствии со стандартной методикой общей фармакопейной статьи ГФ XII ОФС 42-0048-07 «Ионометрия» при помощи иономера И-160. Прибор калибровали по стандартным буферным растворам, приготовленным из фиксаналов, в соответствии с общей фармакопейной статьей ГФ XII ОФС 42-0072-07 «Буферные растворы».

В соответствии с полученными результатами строили график зависимости «рН раствора – концентрация полимера» (рис. 1).

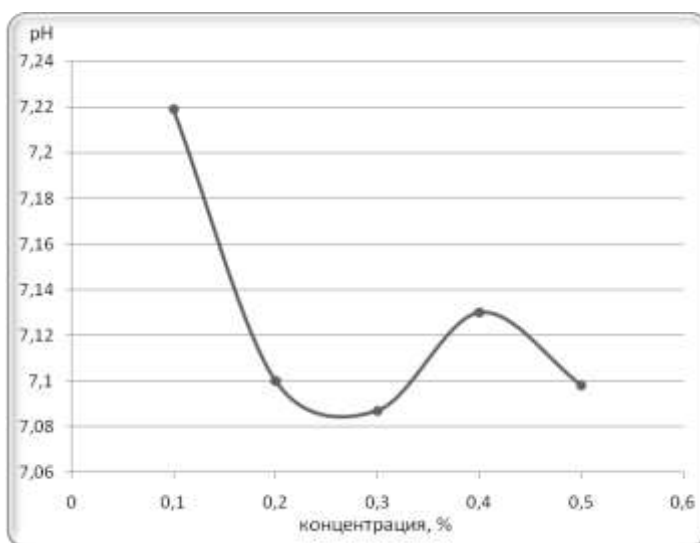


Рис. 1. График зависимости pH раствора ГПМЦ от концентрации

Как видно из полученных результатов, для растворов ГПМЦ характерна нелинейная зависимость показателя pH раствора от концентрации с общей тенденцией к снижению pH при увеличении концентрации.

Таким образом, исследованные растворы полимеров в указанных концентрациях обладают pH, входящей в диапазон оптимальных значений, что может быть использовано для обеспечения комфортности офтальмологических лекарственных форм.

**Определение плотности растворов исходных образцов полимеров** проводили с помощью пикнометров с точностью до  $\pm 0,001$  г/см<sup>3</sup> в соответствии со стандартной методикой общей фармакопейной статьи ГФ XII ОФС 42-0037-07 «Плотность». Полученные результаты представлены на рис. 2.

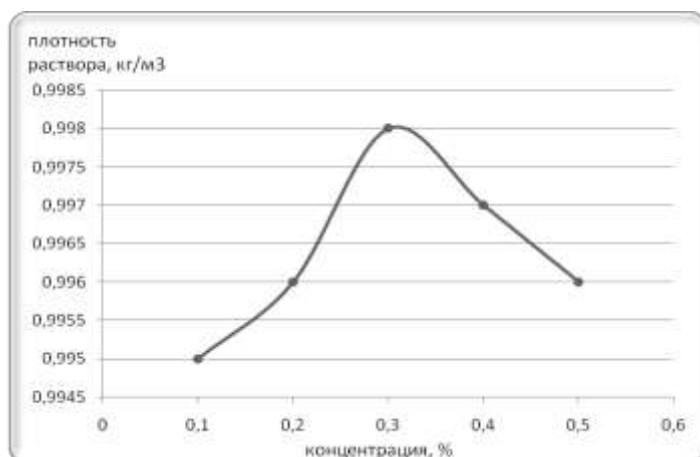


Рис. 2. График зависимости плотности растворов ГПМЦ от концентрации

Установленная зависимость плотности раствора от концентрации полимера не является линейной, что необходимо учитывать при разработке пролонгированных офтальмологических лекарственных форм.

**Определение вязкости растворов исходных образцов полимеров.** Измерение вязкости исследуемых растворов проводили в соответствии со стандартной методикой общей фармакопейной статьи ГФ XII ОФС 42-0038-07 «Вязкость» с помощью вискозиметра капиллярного стеклянного ВПЖ-2 с внутренним диаметром 1,31 мм.

На основании полученных результатов построены реологические кривые зависимости вязкостей растворов полимеров от концентрации, приведенные на рис. 3.

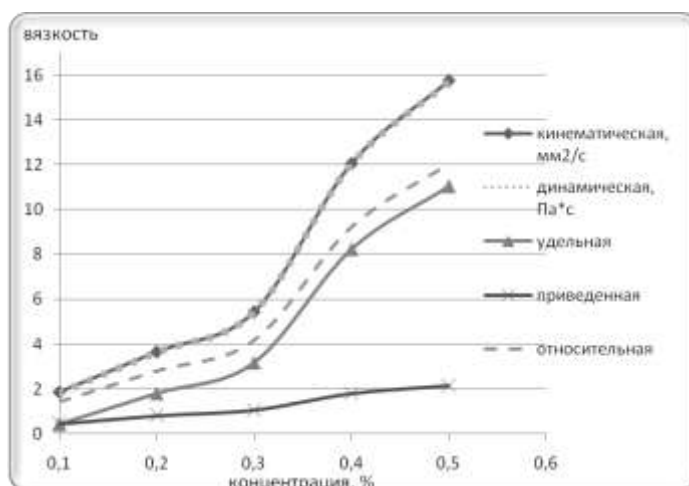


Рис. 3. Реологические кривые растворов ГПМЦ

Для растворов ГПМЦ характерна прямопропорциональная зависимость показателя вязкости растворов от концентрации полимера.

Для растворов полимеров вязкость является функцией молекулярных масс, формы, размеров и гибкости макромолекул. Полученные показатели вязкости необходимо учитывать при разработке пролонгированных офтальмологических препаратов.

Таким образом, растворимые в воде производные целлюлозы, в частности ГПМЦ, обладают характерными реологическими и физико-химическими свойствами, которые определяют возможность и перспективность их использования в технологии пролонгированных офтальмологических препаратов.

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, госконтракт П217 от 23 апреля 2010 г.*

#### Литература

1. Материалы для современной медицины : учеб. пособие / В.Н. Канюков [и др.] – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – 113 с.

## STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF SOLUTIONS OF HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE

**M.A. Khalikova**  
**D.A. Fadeeva**  
**E.T. Zhilyakova**  
**O.O. Novikov**  
**O.A. Kuzmicheva**  
**D.V. Pridachina**

*Belgorod State University*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

The article presents the results of investigations of physical-chemical parameters of solutions HPMC. Studied pH, density and viscosity of HPMC solutions. The results can be used to develop long-acting ophthalmic preparations.

Key words: hydroxypropyl methylcellulose, pH, density, viscosity, prolongator.





# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.31

## РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛОРАТАДИНА

**О.О. Новиков**  
**Е.Т. Жилякова**  
**Н.Н. Сабельникова**  
**Г.В. Васильев**  
**Т.С. Полухина**  
**М.Ю. Новикова**

*Белгородский государственный  
университет*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

В статье приведены результаты разработки методик контроля качества лоратадина методами хроматографии в тонком слое сорбента и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разработана методика определения примесей в субстанции лоратадина. Разработанный набор методов контроля качества лоратадина рекомендован авторами для его определения в различных лекарственных объектах.

Ключевые слова: лоратадин, ТСХ, ВЭЖХ, примеси, контроль качества.

Большинство используемых антигистаминных средств обладает рядом специфических фармакологических свойств, характеризующих их как отдельную группу.

По своему химическому строению большинство из них относится к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро (R<sub>1</sub>) представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано при помощи молекулы азота, кислорода или углерода (X) с аминогруппой. Ядро определяет выраженность антигистаминной активности и некоторые из свойств вещества. Зная его состав, можно предсказать силу препарата и его эффекты, например, способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Представления о клинической эффективности антигистаминных средств 2-го поколения при лечении ряда аллергических заболеваний были подвергнуты сомнению. Так, кетотифен не был зарегистрирован в ряде стран (в частности, в США), поскольку не были представлены убедительные данные о его эффективности. Действие препарата развивается достаточно медленно (в течение 4-8 недель), а фармакодинамические эффекты препаратов 2-го поколения доказаны лишь преимущественно *in vitro*. Среди побочных эффектов кетотифена зафиксированы седативное действие, диспептические явления, повышение аппетита, а также тромбоцитопения.

В последнее время созданы антигистаминные средства 3-го поколения, обладающие значительной селективностью, действующие только на периферические H<sub>1</sub>-рецепторы. Эти препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер и поэтому не оказывают побочных эффектов со стороны ЦНС.

Наиболее перспективными пероральными антигистаминными препаратами («золотой» стандарт терапии) заслуженно считаются лоратадин и цетиризин.

Лоратадин (klaritin) – наиболее часто назначаемый «новый» антигистаминный препарат, не обладающий седативным действием, значимыми лекарственными взаимодействиями, в том числе взаимодействиями с алкоголем, и рекомендуемый к применению больным всех возрастных групп. Прекрасный профиль безопасности кларитина позволил отнести препарат к списку безрецептурных лекарственных средств.

На сегодняшний день существует технологическая проблема создания лекарственных форм с лоратадином, связанная с его низкой растворимостью в воде. По этой же



причине недостаточна его биологическая доступность при введении per os. Как следствие, возникает реальная фармакотерапевтическая перегрузка организма значительными дозами препарата. Это, в свою очередь, не оправдано фармакоэкономически.

Существенное изменение физико-химических свойств лоратадина можно предполагать при его субмикро- и наноструктурировании, что подтверждено теоретически и серией предварительных экспериментов. Работа в данном направлении представляется перспективной. Для этого наиболее приемлемыми являются, на наш взгляд, методы механохимии.

Несомненно, изменение физико-химических свойств препарата может привести и к изменению его фармакологических и токсикологических характеристик, что требует пристального изучения.

Целью нашего исследования явилась разработка методов контроля качества лоратадина, пригодных для его определения в различных лекарственных объектах.

Использованные методы – хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

**Тонкослойная хроматография.** Приготовление испытуемого раствора. 3,0 г лоратадина количественно переносили в сосуд вместимостью 20 мл, прибавляли 10 мл метанола и взбалтывали в течение 15 мин. Полученную смесь фильтровали через предварительно промытый бумажный фильтр «синяя лента».

Приготовление раствора сравнения лоратадина. 5 мг СО лоратадина растворяли в 10 мл метанола.

На линию старта хроматографической пластинки SilicaGel 60 F254 размером 5 × 15 см наносили 50 мкл испытуемого раствора и такое же количество раствора сравнения лоратадина. Пластину помещали в насыщенную парами хроматографическую камеру со смесью диэтиловый эфир – диэтиламин (40 : 1) и хроматографировали восходящим методом. Когда фронт растворителей достигал около 10 см от линии старта, пластинку вынимали, сушили в токе воздуха до исчезновения запаха диэтиламина и просматривали в УФ свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора наблюдали пятно, расположенное на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения лоратадина.

**Высокоэффективная жидкостная хроматография.** Приготовление испытуемого раствора. Точную навеску лоратадина количественно переносили в сосуд вместимостью 20 мл, прибавляли 10 мл метанола и перемешивали в течение 30 мин, затем смесь фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 25 мл. К осадку в сосуде прибавляли еще 10 мл метанола и перемешивали в течение 10 мин. Полученную суспензию фильтровали через тот же фильтр в ту же мерную колбу. Осадок на фильтре промывали 4 мл метанола, объем полученного фильтрата доводили до метки метанолом и перемешивали.

Полученный раствор дополнительно фильтровали через мембранный фторопластовый или нейлоновый фильтр с размером пор 0,47 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

Приготовление раствора сравнения лоратадин. Около 50 мг (точная навеска) СО лоратадина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 40 мл метанола, доводили объем раствора метанолом до метки и перемешивали.

5,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора метанолом до метки и перемешивали. Полученный раствор фильтровали через мембранный фторопластовый или нейлоновый фильтр с размером пор 0,47 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

По 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения лоратадина хроматографировали на жидкостном хроматографе с УФ спектрофотометрическим детектором.

Приготовление раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 2 мг СО дезлоратадина (примесь D лоратадина) и 2 мг примеси F CRS EP лоратадина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 40 мл метанола, доводили объем раствора до метки метанолом и перемешивали.



По 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения лоратадина и раствора для проверки пригодности хроматографической системы хроматографировали на жидкостном хроматографе с УФ спектрофотометрическим детектором в следующих условиях:

- колонка размером 150 × 4,0 мм, заполненная сорбентом «ReproSil – Pur Basic C18», размер частиц 3 мкм, или аналогичная, для которой выполняются требования к пригодности хроматографической системы:

- подвижная фаза: фосфатный буферный рН 2,5 – ацетонитрил (30 : 23);
- скорость подвижной фазы – 0,8 мл/мин;
- температура колонки 35°C;
- длина волны детектирования – 220 нм;

Содержание лоратадина в одной дозе препарата (X), в миллиграммах, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_i \times m_o \times V_k \times 5 \times a \times P}{S_o \times m \times 50 \times 50 \times 100} = \frac{S_i \times m_o \times V_k \times a \times P}{S_o \times m \times 50000}, \quad (1)$$

где  $S_i$  – среднее значение площадей пиков лоратадина, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$S_{oi}$  – среднее значение площадей пиков лоратадина, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

$m_o$  – масса навески СО лоратадина, в миллиграммах;

$m$  – масса навески препарата, в граммах;

$V_k$  – вместимость мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора;

$a$  – среднее значение массы препарата в единице упаковки;

$P$  – содержание основного вещества в СО лоратадина.

Содержание лоратадина в препарате, в перерасчете на среднюю массу одной дозы, должно быть от 2,25 до 2,75 мг (или 4,5 до 5,5 мг).

Результаты считаются достоверными, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической системы, рассчитанная по пикам лоратадина на хроматограммах раствора сравнения лоратадина, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков лоратадина на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения лоратадина должно быть:

для двух параллельных хроматограмм – 0,51%;

для трех – не более 1,34%;

для четырех – не более 1,92%;

для пяти – 2,37%;

- коэффициент разделения пиков примеси F и лоратадина на хроматограммах раствора для проверки пригодности хроматографической системы должен быть не менее 1,8.

Приготовление фосфатного буферного раствора рН 2,5. 1,1 г лития дигидрофосфата растворяли в 1000 мл воды и при непрерывном перемешивании прибавляли кислоту фосфорную концентрированную до получения раствора со значением рН, равным  $2,50 \pm 0,1$ .

Время удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого раствора, полученное при количественном определении лоратадина, совпало со временем удерживания пика лоратадина на хроматограммах раствора сравнения лоратадина (рисунок).

Содержание лоратадина ( $X_i$ ) в одной дозе, в процентах, от заданного количества рассчитывали по формуле:



$$X = \frac{S_i \times m_o \times V_k \times 5 \times P \times 100}{S_o \times b \times 50 \times 50 \times 100} = \frac{S_i \times m_o \times V_k \times a \times P}{S_o \times b \times 500}, \quad (2)$$

где  $S_i$  – среднее значение площадей пиков лоратадина, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$S_{oi}$  – среднее значение площадей пиков лоратадина, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

$m_o$  – масса навески СО лоратадина, в миллиграммах;

$V_k$  – вместимость мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора;

$b$  – масса лоратадина в заданной дозе препарата, в миллиграммах;

$P$  – содержание основного вещества в СО лоратадина.

Содержание лоратадина в единице условной дозы находилось в пределах  $\pm 10\%$ .

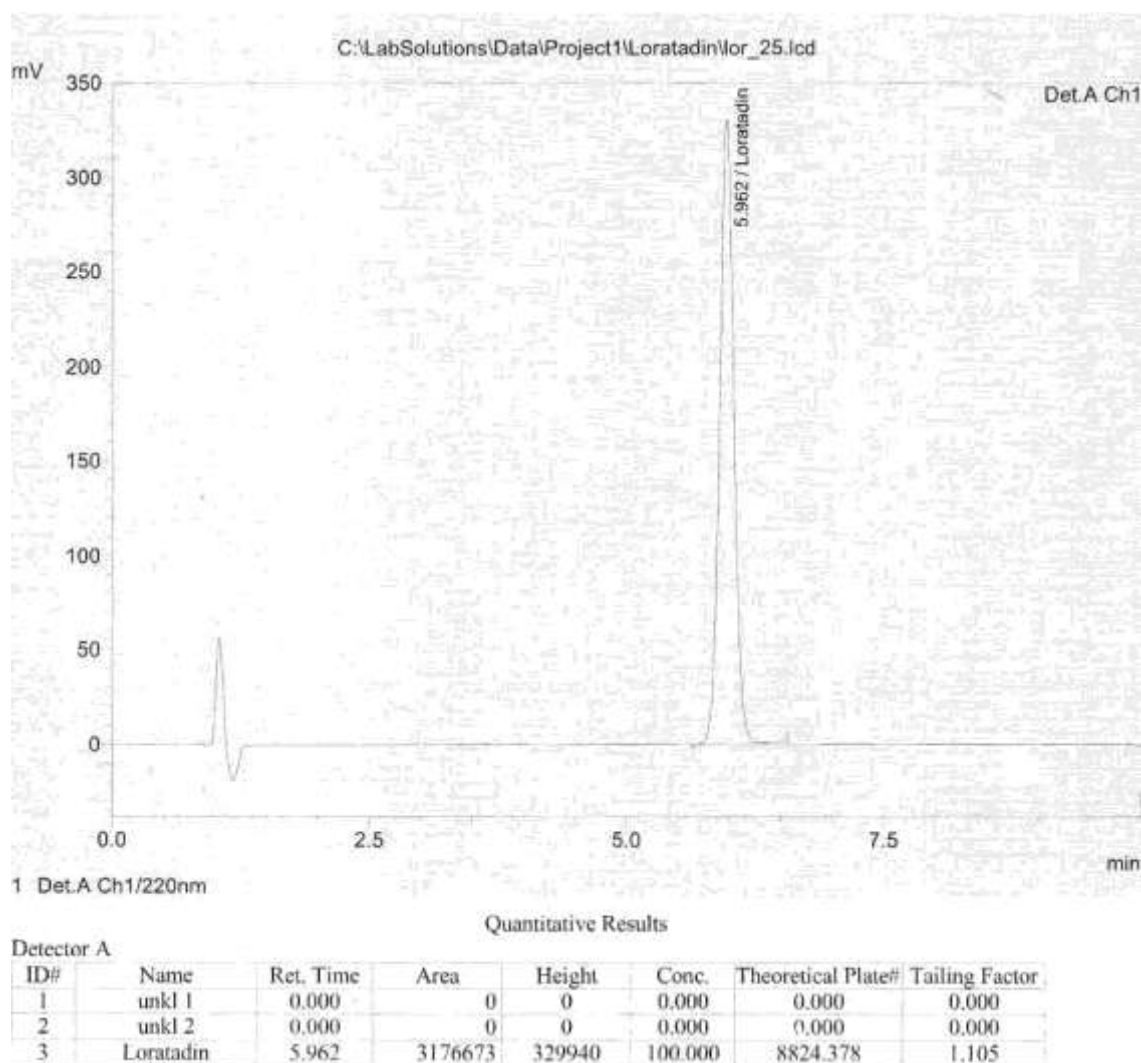


Рис. Хроматограмма испытуемого раствора, содержащего лоратадин

**Определение сопутствующих примесей.** Определение проводили одновременно с количественным определением лоратадина методом ВЭЖХ.

*Приготовление раствора сравнения.* 25 мкл испытуемого раствора, приготовленного как указано выше, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объём раствора метанолом до метки и перемешивали.



Хроматографирование проводили в условиях, описанных выше. Время хроматографирования испытуемого раствора модельного препарата составило около 3,5 времен удерживания пика лоратадина.

Установленное относительное время удерживания пиков сопутствующих примесей лората дина: примесь D – около 0,2; примесь B – около 0,9; примесь F – около 0,9; примесь E – около 1,1; примесь A – около 2,4; примесь C – около 2,7. Все пики на хроматограмме испытуемого раствора с временем удерживания, меньшим времени удерживания примеси D, не учитывались.

Содержание каждой примеси ( $X_i$ ) в препарате, в процентах от количества действующего вещества, рассчитывали по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \times F}{S_{oi}} \times 0,1, \quad (3)$$

где  $S_i$  – среднее значение площади примеси, рассчитанное из хроматограмм испытуемого раствора;

$S_{oi}$  – среднее значение площади пика лоратадина, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения;

F – коэффициент пересчета, учитывающий отличие оптических коэффициентов поглощения примесей от лоратадина.

Для примеси A коэффициент F равен 1,7; для примеси E – 3,4; для примеси F – 1,6, для остальных примесей – 1,0.

Все пики на хроматограмме испытуемого раствора с временем удерживания, меньшим времени удерживания примеси D, и пики, площадь которых составляет 1/10 среднего значения площади пика лоратадина, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения, не учитывались.

Содержание каждой отдельной примеси не превышало 0,1%.

Суммарное содержание примесей не превышало 0,5%.

Таким образом, разработан набор методов контроля качества лоратадина, пригодных для его определения в различных лекарственных объектах.

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08 сентября 2010 года, проект «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».*

## ELABORATION OF QUALITY CONTROL METHODS OF LORATADINE

**O.O. Novikov**  
**E.T. Zhilyakova**  
**N.N. Sabel'nikova**  
**G.V. Vasil'ev**  
**T.S. Polukhina**  
**M.Yu. Novikova**

The results of elaborating of quality control methods of loratadine are represented in article. TCL and HPLC methods were used in estimation and quantification of loratadine. Estimation of foreign substances in loratadine was established. Authors recommend these quality control methods for analysis of loratadine in different drugs.

Key words: loratadine, TCL, HPLC, foreign substances, quality control.

*Belgorod State University*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*



УДК 615.31

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕХИОМЕТРИИ КОМПЛЕКСА КАРНОЗИН-Cu (II) И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ КАРНОЗИНА

**Д.А. Фадеева**  
**М.А. Халикова**  
**О.О. Новиков**  
**Д.И. Писарев**  
**Л.М. Даниленко**  
**М.Ю. Чайкина**

*Белгородский государственный  
университет*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

В статье приведены результаты изучения стехиометрического показателя комплекса меди (II) и карнозина с использованием спектрофотометрического титрования по методу Йоу-Джонса. Установлено, что один моль ионов меди (II) связывает в комплекс три моля молекул карнозина. На основании полученных данных была разработана методика количественного определения карнозина методом косвенной йодометрии.

Ключевые слова: комплекс, карнозин, количественное определение.

Поиск новых действующих веществ для лекарственных препаратов в последние годы направлен в сторону природных биологически активных веществ ввиду их низкой токсичности и минимума побочных эффектов. Одним из таких соединений является дипептид карнозин [5]. Данное соединение обладает широким спектром биологической активности и является перспективным фармацевтическим агентом [1, 2].

Изучению химических свойств карнозина посвящено немало исследований, однако вопросам анализа данного соединения в лекарственных формах уделялось недостаточно внимания, следовательно, существует необходимость в разработке методик анализа карнозина с целью их использования в формировании нормативной документации на создаваемые лекарственные препараты.

Известно, что взаимодействие карнозина с солями меди (II) позволяет использовать метод косвенной йодометрии для количественного определения данного пептида [3].

Целью работы было установление стехиометрического показателя данного комплекса, а также разработка методики количественного определения карнозина методом косвенной йодометрии.

**Методики исследования.** Для определения стехиометрической закономерности карнозина с ионом  $\text{Cu}^{2+}$  использовали спектрофотометрическое титрование по методу Йоу-Джонса [4], заключающееся в последовательном измерении оптической плотности серии растворов с постоянным содержанием карнозина и различным содержанием ионов меди (II). После этого строили график зависимости величины оптической плотности от отношения числа молей лиганда к числу молей иона металла. Точку эквивалентности определяли в месте перегиба кривой.

В качестве раствора лиганда использовали 0,1 моль/л раствор карнозина, который готовили следующим образом: точную навеску вещества (22,6 г) переносили количественно в колбу мерную вместимостью 1000 мл, добавляли 100 мл воды очищенной, перемешивали до полного растворения субстанции и доводили объем в колбе до метки тем же растворителем.

Для проведения реакции комплексообразования готовили ряд растворов меди сульфата: навеску кристаллогидрата переносили в мерную колбу, растворяли в воде очищенной и доводили водой до метки (табл. 1).

Таблица 1

**Приготовление растворов меди сульфата (II)**

№ п/п	Концентрация раствора меди (II) сульфата, моль/л	Навеска кристаллогидрата соли ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), г	Объем колбы мерной, мл
1	2	3	4
1	0,005	0,25	50
2	0,01	0,25	100



Продолжение табл. 1

1	2	3	4
3	0,015	0,75	50
4	0,02	0,5	100
5	0,03	0,75	100
6	0,04	1,0	100
7	0,05	1,25	100
8	0,08	2,0	100
9	0,1	2,5	100
10	0,15	3,75	100

Для определения карнозина методом косвенной йодометрии точную навеску карнозина (около 0,3 г) растворяли в 10 мл воды в конической колбе вместимостью 100 мл с притертой пробкой, добавляли 3 мл 10%-ного водного раствора меди (II) сульфата и 2 мл 10%-ного раствора калия йодида. Реакционную смесь оставляли на 20 минут в темном месте, после чего фильтровали для отделения осадка меди (I) йодида. Фильтрат оттитровывали 0,1 М раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора – крахмала. Параллельно проводили холостой опыт. Расчет содержания карнозина в субстанции проводили по формуле:

$$C = \frac{(V - V') \cdot T}{a}, \quad (1)$$

где V – объем раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование холостого опыта, мл; V' – объем раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование избытка иона меди, мл; T – титр карнозина по определяемому веществу, г/мл; a – навеска карнозина, г.

Титр (г/мл) карнозина по меди сульфату рассчитывали следующим образом

$$T = \frac{3 \cdot 226,2 \cdot f \cdot C}{1000}, \quad (2)$$

где f – фактор эквивалентности карнозина; C – концентрация натрия тиосульфата, моль/л; 226,2 – молярная масса карнозина, г/моль; 3 – коэффициент пересчета (при взаимодействии карнозина с ионом  $\text{Cu}^{2+}$  на один моль карнозина приходится 1/3 моль меди (фактор эквивалентности равен 1), однако для стехиометричности расчетов необходимы целые значения количества вещества, поэтому при расчетах фактор эквивалентности необходимо умножить на 3).

Приготовление раствора меди сульфата 10%-ного: в мерную колбу вместимостью 250 мл помещали навеску около 39,06 г кристаллогидрата меди сульфата (II) и растворяли в воде очищенной.

Приготовление 10% калия йодида: в мерную колбу вместимостью 250 мл помещали навеску калия йодида (25 г) и растворяли в воде очищенной, после чего довели объем в колбе до метки.

#### Результаты и их обсуждение.

В результате исследований получена кривая спектрофотометрического титрования (рисунок) и установлено, что один моль ионов меди (II) связывает в комплекс три моль молекул карнозина.

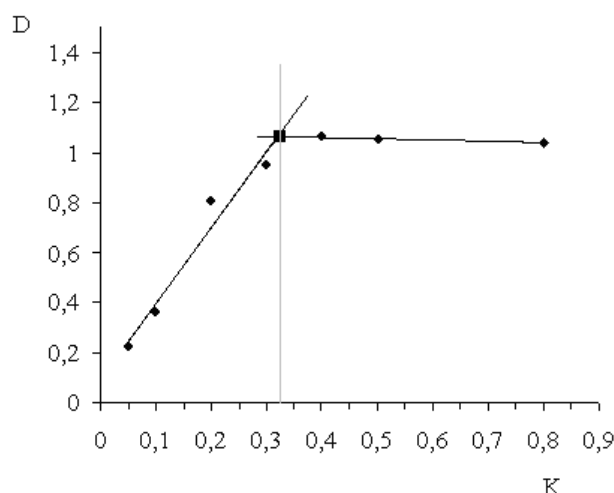
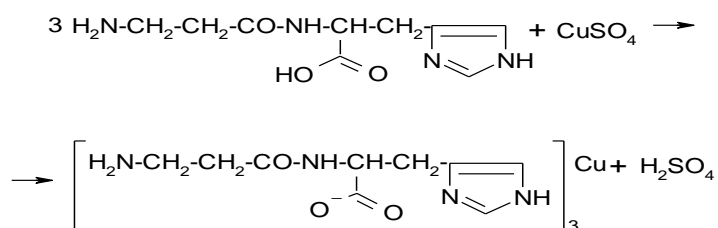
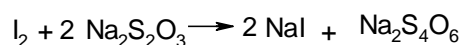
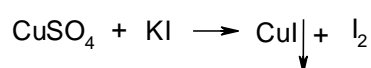


Рис. Кривая спектрофотометрического титрования 0,1 М раствора карнозина раствором меди (II) сульфата (К – отношение числа моль карнозина к числу моль ионов меди)

Эти данные использованы для расчета количественного содержания карнозина в растворе методом косвенной йодометрии, уравнения реакций которого приведены ниже [3]. На первой стадии карнозин связывается реакцией комплексообразования с ионом меди:



После этого избыток меди сульфата оттитровывали йодометрически:



Результаты йодометрического титрования раствора субстанции карнозина приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты количественного определения карнозина в субстанции методом косвенной йодометрии**

№ п/п	Масса навески карнозина, г	Содержание карнозина в субстанции (С), %	S	$\overline{\Delta \bar{N}}$	$\varepsilon$ , %
1	0,3020	95,31	0,66	1,71	1,79
2	0,3014	94,69			
3	0,2996	95,32			
4	0,2996	95,32			
5	0,3014	95,78			
6	0,3005	96,67			
		$\bar{N} = 95,52$			





Как следует из табл. 2, содержание карнозина в субстанции, установленное методом косвенной йодометрии, составило  $95,52 \pm 1,71$  %. Ошибка определения составила 1,79%.

Таким образом, взаимодействие карнозина с солями меди (II) позволяет использовать метод косвенной йодометрии для количественного определения данного пептида. Разработанный метод можно рекомендовать для количественного определения карнозина в лекарственных препаратах и в нативном виде.

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08 сентября 2010 года, проект «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».*

### Литература

1. Болдырев, А.А. Карнозин:эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма / А.А. Болдырев, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова // Усп. физиол. наук. – 2007. – Т. 38(3). – С. 57-71.
2. Карнозин защищает эритроциты от окислительного стресса, вызываемого гомоцистеиновой кислотой / Е. С. Арзуманян [и др.] // Доклады академии наук. – 2008. – Т. 418, № 6. – С. 834-836.
3. Эшворт, М.Р.Ф. Титриметрические методы анализа органических соединений. Ч. II. Методы косвенного титрования: пер. с англ. / М.Р.Ф. Эшворт ; под общей ред. проф. А.П. Крешкова. – М.: Химия, 1972. – 496 с.
4. Юинг, Г. Инструментальные методы анализа / Г. Юинг. – М.: Мир, 1989. – 608 с.
5. Carnosine and carnosine-related antioxidants: a review / A.Guioetto [et al.] // Curr Med Chem. – 2005. – Vol. 12(20). – P. 2293-315.

## INVESTIGATION OF CARNOSINE- Cu (II) COMPLEX STEHIOMETRY AND IT'S APPLICATION IN QUANTITATIVE DETERMINATION OF CARNOSINE

**D.A. Fadeeva**  
**M.A. Khalikova**  
**O.O. Novikov**  
**D.I. Pisarev**  
**L.M. Danilenko**  
**M.Yu. Chaikina**

The results of studying of stehiometry of the complex carnosine- $\text{Cu}^{2+}$  are represented in the article. It was established by spectrophotometric titration, that 1 mole of copper ions fixes 3 moles of carnosine molecules. Based on these findings the method of carnosine's quantitative determination by indirect iodometry was developed.

*Belgorod State University*

Key words: complex, carnosine, quantification.

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*



УДК 615.31

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМОЙ АЦИДИМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРНОЗИНА

**Д.А. Фадеева**  
**М.А. Халикова**  
**О.О. Новиков**  
**Д.И. Писарев**  
**В.И. Кочкаров**  
**М.Ю. Третьяков**

*Белгородский государственный  
университет*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

В статье приведены результаты разработки методики количественного определения карнозина методом прямого кислотного титрования. Разработанную методику предложено использовать для анализа карнозина индивидуально и в смеси.

Ключевые слова: карнозин, количественное определение, титрование, кислота хлороводородная.

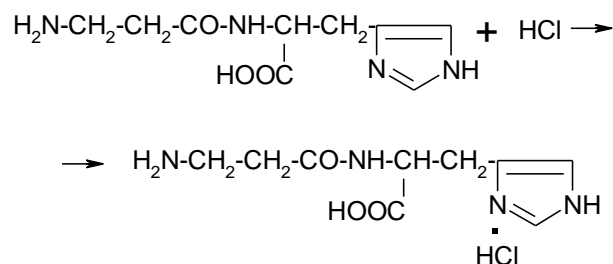
Карнозин ( $\beta$ -аланил-L-гистидин) — дипептид природного происхождения, широко встречающийся в тканях животных и человека. Открытие карнозина в составе мышечной ткани поставило перед исследователями проблему его биологической активности. Изучение феноменов, присущих этому дипептиду, осуществлялось параллельно с исследованием механизмов его вовлечения в метаболизм клетки. К настоящему времени продемонстрирована способность карнозина защищать клетки от окислительного стресса, а также увеличивать их устойчивость при избыточной функциональной нагрузке и при накоплении возрастных изменений [1].

Широкий спектр биологической активности карнозина позволяет использовать данное соединение в качестве активного компонента лекарственных препаратов различных терапевтических групп как в промышленных масштабах, так и в условиях производственных аптек.

С приходом на постсоветский фармацевтический рынок «дженерических» препаратов количество производственных аптек и отделов резко сократилось. Однако именно аптечное производство может решить «социальный» заказ населения по недорогостоящим препаратам первой необходимости, таким как глазные капли, мягкие лекарственные формы. Для адекватного процесса производства таких препаратов необходимы современные экспрессные и точные методы анализа внутриаптечных заготовок.

Целью работы явилась разработка методики количественного определения карнозина титриметрическим методом

Наличие в структуре карнозина третичного атома азота позволяет разработать методику количественного определения карнозина методом прямого кислотного титрования 0,1 М раствором кислоты хлороводородной с потенциометрическим определением точки эквивалентности. При взаимодействии карнозина с кислотой хлороводородной образуется гидрохлорид:



Фактор эквивалентности карнозина в данной реакции равен 1.

**Методика определения.** Точную навеску карнозина (0,3г) помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, добавляли 20 мл воды дистиллированной, переме-



шивали до полного растворения субстанции. После этого титровали полученный раствор 0,1 М раствором кислоты хлороводородной с потенциметрической детекцией точки эквивалентности. Титр карнозина по 0,1 Н раствору кислоты хлороводородной составил 0,02262 г/мл. Содержание карнозина в субстанции (%) рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{V \cdot T \cdot 100\%}{a},$$

где  $V$  – объем раствора кислоты хлороводородной, пошедшей на титрование, мл;  $T$  – титр по определяемому веществу, г/мл;  $a$  – навеска субстанции карнозина, г.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам экспериментов была построена кривая титрования (рисунок). Объем титранта, пошедшего на титрование субстанции карнозина, определяли по точке перегиба кривой титрования.

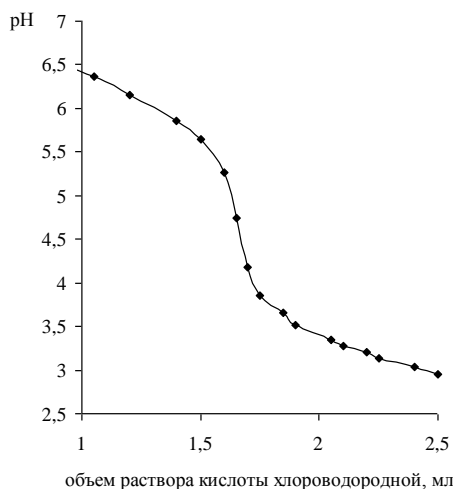


Рис. Кривая титрования раствора карнозина 0,1М раствором кислоты хлороводородной

Результаты ацидиметрического титрования раствора субстанции карнозина приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Результаты количественного определения субстанции карнозина методом прямого кислотного титрования**

№ п/п	Масса навески карнозина, г	Содержание карнозина в субстанции (С), %	S	ΔС, %	ε, %
1	0,2988	100,97	0,77	1,98	1,97
2	0,3000	99,84			
3	0,2991	99,73			
4	0,2989	101,63			
5	0,2995	100,21			
6	0,3002	99,81			
		$\bar{C} = 100,37$			

Как следует из табл. 1, содержание карнозина в субстанции, установленное методом ацидиметрии, составило 100,37±1,98%. Ошибка определения не превысила предела 5%, установленного Государственной Фармакопеей, и составила 1,97%.

Известно, что количественный анализ компонентов смеси со сходными свойствами значительно затруднен. Так, при совместном присутствии нескольких аминокислот стандартный метод формольного титрования неприемлем. Разработанная методика позволяет определить содержание карнозина в смеси с аминокислотами. Так, была определена концентрация карнозина в модельной смеси с таурином. Анализировали



смесь, содержащую 2% карнозина и 2% таурина, по методике, приведенной выше. Результаты определения приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты определения содержания карнозина в его смеси с таурином методом прямого кислотного титрования**

№ п/п	Объем HCl, пошедший на титрование, мл	Содержание карнозина в растворе (C), %	Найдено карнозина ( $\bar{C}$ ), %	S	$\Delta C$ , %	$\epsilon$ , %
1	4,4	1,99	1,990	0,029	0,07	3,74
2	4,2	1,96				
3	4,4	2,02				
4	4,35	2,03				
5	4,25	1,97				
6	4,28	1,97				

Как следует из табл. 2, в смеси карнозина и таурина обнаружено  $1,99 \pm 0,07\%$  карнозина.

Таким образом, разработанная методика позволяет определить количество карнозина как в нативном виде, так и в смеси и может быть рекомендована для использования контроля качества внутриаптечных заготовок.

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08 сентября 2010 года, проект «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».*

#### Литература

1. Болдырев, А.А. Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма / А.А. Болдырев, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова // Усп. физиол. наук. – 2007. – № 38(3). – С.57-71.

## APPLICATION OF DIRECT ACIDIMETRY FOR QUANTIFICATION OF CARNOSINE

**D.A. Fadeeva**  
**M.A. Khalikova**  
**O.O. Novikov**  
**D.I. Pisarev**  
**V.I. Kochkarov**  
**M.Yu. Tretyakov**

The results of elaborating of analysis procedure of carnosine quantification are represented in article. It is offered to use this procedure in analysis of carnosine individual and in mixture.

Key words: carnosine, quantification, titration, hydrochloric acid.

*Belgorod State University*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*



## СТАНДАРТИЗАЦИЯ НОВОЙ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ – ГРАНУЛ С ЛОРАТАДИНОМ

**Е.Т. Жилякова**  
**О.О. Новиков**  
**М.Ю. Новикова**  
**Н.Н. Сабельникова**  
**Д.И. Писарев**  
**П.А. Мясникова**  
**О.С. Богачева**

*Белгородский государственный  
университет*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

В статье изложены результаты проведенного исследования оценки качества разработанной детской лекарственной формы для лечения аллергии – гранул с лоратадином по содержанию лекарственного вещества. Идентификацию лоратадина в гранулах подтверждали при помощи масс-спектрометрического метода анализа. Количественное содержание лоратадина в гранулах определяли методом прямой УФ-спектрофотометрии. Установлено, что концентрация действующего вещества в гранулах находится в пределах  $0,218 \pm 0,02\%$ .

Ключевые слова: аллергия, гранулы, лоратадин, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия.

Проблема аллергии сегодня – одна из важнейших для медицины. По данным ВОЗ, аллергические проявления встречаются у 20% населения мира [1].

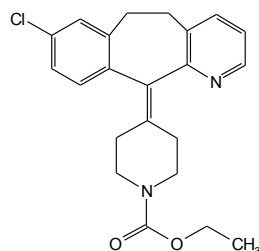
По мнению исследователей (Чукина М.В., 2006; Погорельская С.А., 2007; Казначеева Л.Ф., 2009), несмотря на то, что аллергические болезни известны человеку более двух с половиной тысяч лет, в современном мире проблемы, связанные с вопросами диагностики, терапии и профилактики аллергопатологий, остаются весьма актуальными [2].

**Цель** настоящего исследования заключается в разработке состава и стандартизации детской лекарственной формы антигистаминного действия.

Для реализации поставленной цели необходимо осуществить следующие задачи:

1. Разработать состав и технологию получения детской лекарственной формы (ДЛФ) антигистаминного действия.
2. Провести стандартизацию и установить нормы качества полученной лекарственной формы.

В качестве действующего вещества нами был выбран лоратадин – блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (длительного действия), который подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена  $C_4$  из тучных клеток. Лоратадин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоаллергическим противозудным, противозксудативным действием, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазмы гладкой мускулатуры. Противоаллергический эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 8-12 ч и длится 24 ч. Лоратадин не влияет на ЦНС и не вызывает привыкания (т.к. не проникает через ГЭБ). Молекулярная масса – 382,88 г/моль.



Для разработки норм качества лекарственной формы необходимо знать физико-химические константы субстанции, согласно которых будут разрабатываться методы стандартизации готового продукта.



По физическим свойствам субстанция лоратадина представляла собой белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, легко растворимый в спирте этиловом и 0,1 н растворе кислоты хлористоводородной.

Ультрафиолетовый спектр субстанции лоратадина регистрировали на спектрофотометре СФ-56. Для этого точную навеску субстанции массой 0,1 г помещали в мерную колбу на 100 мл, растворяли в небольшом объеме спирта этилового 96%-ного и доводили растворителем до метки (раствор А). Из полученного раствора А микропипеткой отбирали аликвоту объемом 0,3 мл, помещали в мерную колбу на 25 мл и доводили тем же растворителем до метки (раствор Б). Полученный раствор фотометрировали в диапазоне 220-300 нм. В качестве эталона сравнения использовали спирт этиловый 96%-ный. Полученный УФ-спектр субстанции лоратадина представлен на рис. 1.

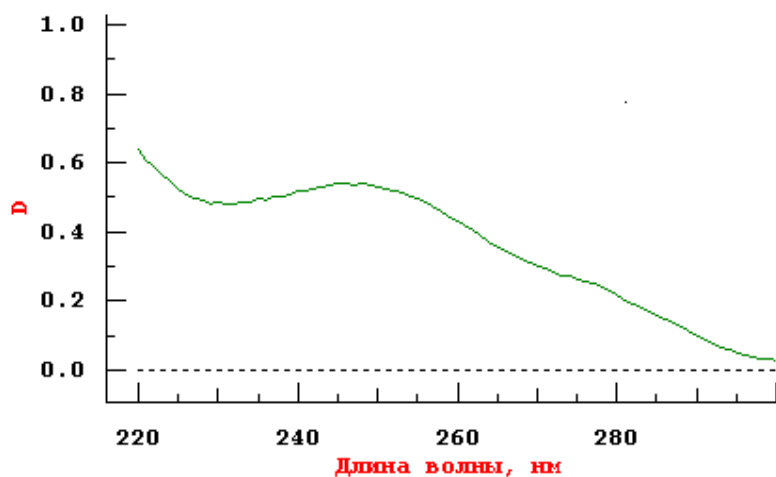


Рис. 1. УФ-спектр субстанции лоратадина

Используя масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics, мы получили масс-спектр лоратадина. Пробу наносили на мишень «MTP 384 targeten plate matt steel T F», высушивали и сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали  $\alpha$ -цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex Analis». В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом  $m/z = 383,306$ , соответствующий пику лоратадина, и менее интенсивный пик иона  $m/z = 405,254$ , отвечающий пику его натриевой формы (рис. 2).

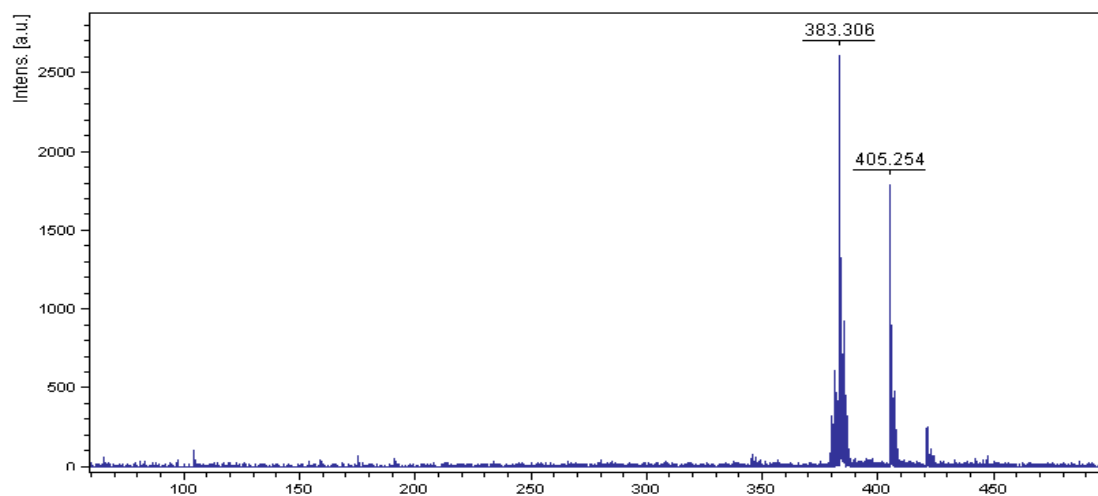


Рис. 2 Масс-спектр лоратадина

Для создания лекарственной формы практически во всех случаях необходимо применение того или иного вспомогательного вещества.



В качестве вспомогательных веществ при изготовлении гранул нами были выбраны фруктоза, сахароза, натрий – карбоксиметилцеллюлоза (Na – КМЦ) и натуральный колорант.

В качестве натурального колоранта выбраны антоцианы рябины как наиболее перспективная и безопасная группа природных пигментов. Антоцианы – это растительные пигменты – флавилий-катионы, близкие по структуре к флавоноидам, придающие красную, коричневую, оранжевую, фиолетовую или синюю окраску тканям растений, цветам, плодам. Антоцианы разрешены в качестве пищевых добавок (Е 163). Технология получения колоранта будет изложена в следующих публикациях.

При разработке состава модельных смесей было сформировано три состава с различным содержанием вспомогательных веществ и концентрацией лоратадина 0,25. Состав модельных смесей в данной работе не раскрывается, так как является оригинальной разработкой авторов.

По внешнему виду гранулы с лоратадином представляли собой крупинки одинакового размера, равномерно окрашенные в розовый цвет, приятного вкуса и запаха.

Таким образом, после изучения технологических характеристик трех составов модельных смесей нами был выбран состав №1, который показал наилучшие результаты по технологическим параметрам в исследовании по сравнению с другими, и, следовательно, его мы подвергли дальнейшему определению идентификации и количественного содержания основного действующего вещества.

Качественный анализ на наличие лоратадина в гранулах подтверждали при помощи масс-спектрометрического метода анализа на масс-спектрометре «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics (рис. 3).

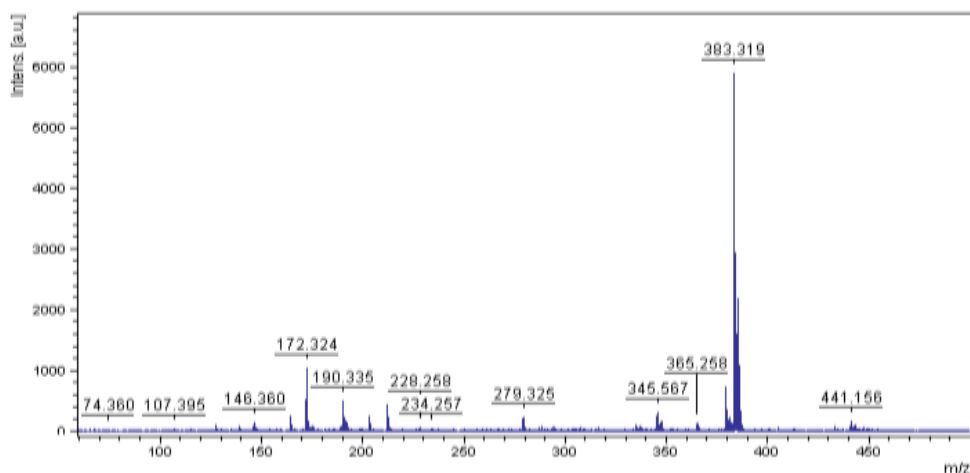


Рис. 3. Масс-спектр лоратадина в лекарственной форме

В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом  $m/z = 383,319$ , соответствующий пику лоратадина.

Количественное содержание лоратадина определяли УФ-спектрофотометрическим методом.

Методика проведения анализа заключалась в следующем.

Навеску гранул массой 1 г помещали в плоскодонную колбу и заливали 100 мл растворителя (96% этиловый спирт). Затем фильтровали полученный раствор в другую колбу на 100 мл и доводили тем же растворителем до метки. Далее отбирали аликвоту в количестве 5 мл в колбу на 25 мл и доводили также 96% этиловым спиртом до метки.

Используя спектрофотометр (СФ-56), определяли оптическую плотность в диапазоне длин волн 220–350 нм (рис. 4). В качестве эталона сравнения использовали 96% этиловый спирт.

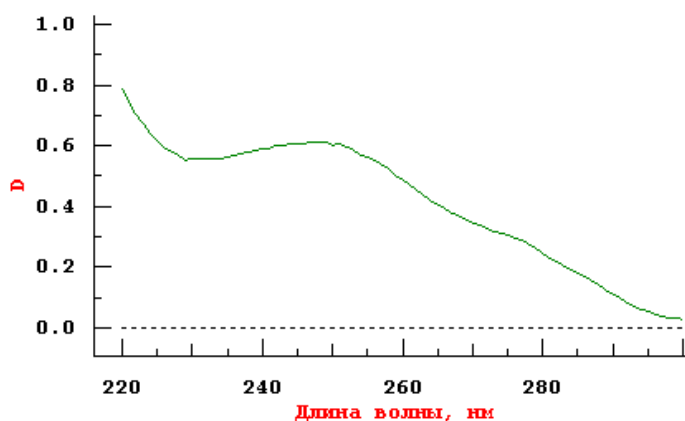


Рис. 4. УФ-спектр лоратадина в лекарственной форме

Далее рассчитывали концентрацию лоратадина в лекарственной форме по формуле 1:

$$x = \frac{A_x \times C_{ct} \times W}{A_{ct} \times m \times V} \times 100\% \quad (1),$$

где  $X$  – концентрация определяемого вещества, %;  $A_x$  – оптическая плотность определяемого вещества;  $C_{ct}$  – концентрация стандартного раствора, %;  $W$  – разведение;  $A_{ct}$  – оптическая плотность стандартного раствора;  $m$  – масса навески, г;  $V$  – объем аликвоты, мл.

Результаты количественного определения лоратадина в гранулах представлены в таблице.

Таблица

**Результаты количественного определения концентрации лоратадина в гранулах**

$X$ (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,205	0,013	0,000169	$\bar{X} = 0,218$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,000341$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,00753$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,019$ $\varepsilon = 0,02\%$
0,216	0,002	0,000004	
0,222	-0,004	0,000016	
0,216	0,002	0,000004	
0,230	-0,012	0,000144	
0,216	0,002	0,000004	
$\bar{X} = 0,218$		$\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,000341$	

Данные таблицы показывают, что содержание лоратадина в гранулах находится в пределах  $0,218 \pm 0,02\%$ .

Таким образом, в ходе исследований проведена оценка качества полученной лекарственной формы по содержанию лекарственного вещества. Идентификацию лоратадина в гранулах подтверждали при помощи масс-спектрометрического метода анализа на масс-спектрометре «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics. В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик йона с зарядом  $m/z = 383,319$ , соответствующий пику лоратадина. Количественное содержание лоратадина в гранулах определяли методом прямой УФ-спектрофотометрии. Используя спектрофотометр (СФ 56) определяли оптическую плотность в диапазоне длин волн 220–350 нм и установили, что концентрация действующего вещества в гранулах находится в пределах  $0,218 \pm 0,02\%$ .





### Литература

1. Астафьева, Н.Г. Аллергология / Н.Г. Астафьева. – М.: Изд-во ПолиМедиаПресс, 2008. – С. 13-19.
2. Балаболкин, И.И. Поллинозы у детей / И.И. Балаболкин. – М.: Кронпресс, 2001. – 272 с.

## STANDARDIZATION OF NEW PEDIATRIC DOSAGE FORMS FOR THE TREATMENT OF ALLERGY – GRANULES WITH LORATADINE

**E.T. Zhilyakova**  
**O.O. Novikov**  
**M.Yu. Novikova**  
**N.N. Sabelnikova**  
**D.I. Pisarev**  
**P.A. Myasnikova**  
**O.S. Bogacheva**

*Belgorod State University*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

The article presents the results of evaluation of the quality of child developed a formulation for treatment of allergies – pellets on the content of loratadine drug. Identification of loratadine in the granules was confirmed by mass – spectrometric method of analysis. The quantitative content of loratadine in the granules was determined by direct UV – spectrophotometry. Found that the concentration of active ingredient in the granules is within 0.218 0,02%.

Key words: allergy, granules, loratadine, mass spectrometry, UV-spectrophotometry.



## ФИТОХИМИЯ

УДК 615.32

### ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЖИРНОГО МАСЛА СЕМЯН ЭНОТЕРЫ ДВУЛЕТНЕЙ

**О.О. Новиков<sup>1</sup>**  
**Д.И. Писарев<sup>1</sup>**  
**Е.Т. Жилиякова<sup>1</sup>**  
**В.Н. Сорокопудов<sup>1</sup>**  
**В.К. Тохтарь<sup>1</sup>**  
**С.А. Литвинов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белгородский государственный университет

<sup>2</sup> Курский государственный медицинский университет

e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru

В настоящее время многократно возрос интерес к изучению состава жирного масла семян энотеры двулетней в связи с открытием в его семенах высокого содержания незаменимых жирных кислот, а именно ценной в фармакологическом отношении  $\gamma$ -линоленовой кислоты. Нами методом газожидкостной хроматографии изучен химический состав жирного масла семян *O. biennis* L., произрастающей на территории Белгородской области. В результате эксперимента выяснено, что жирное масло содержит 8 компонентов, причём мажорными являются ненасыщенные жирные кислоты – линолевая (68,71%), олеиновая (14,99%) и  $\gamma$ -линоленовая кислота (7,33%).

Ключевые слова: энотера двулетняя, полиненасыщенные жирные кислоты, цис- $\gamma$ -линоленовая кислота, газожидкостная хроматография.

**Введение.** Энотера двулетняя – *Oenothera biennis* L. subsp. *muricata* Rouy et Gamus. принадлежит к семейству Onagraceae, включающему 64 вида. Род *Oenothera* делится на 3 секции: *Oenotherae*, *Strigosae* и *Parviflorae*. Растения рода *Oenothera* являются преимущественно травянистыми, реже кустарниками, отличительными особенностями которых являются большие цветы с желтыми, оранжевыми, красными и белыми лепестками.

*O. biennis* L.— двулетнее растение с мясистыми сочными корнями до 15 см длиной и до 5 см в диаметре. Всё растение опушено шерстистыми волосками. В пазухах верхушечных листьев расположены одиночные сидячие цветки с желтыми лепестками. Цветоложе продолговато-цилиндрическое, четырехугольное, вверху расширенное. Чашечка с длинной тонкой трубкой и 4 ланцетными, продолговато-заостренными частями, зеленого цвета, прикреплена к верхнему краю завязи. Венчик желтый, из 4 обратнойцевидных лепестков. Растение цветет целое лето.

Плод — четырехгранная, короткоцилиндрическая, войлочно-опушенная многосеменная коробочка длиной до 3 см, содержащая большое количество семян. Семена мелкие (длиной до 1,5 мм), сплюснутые, неправильной формы с резкими прямыми краями, синевато-черного или коричневатого-черного цвета. Плоды созревают неравномерно, период созревания длится с сентября по ноябрь [1].

Ареал *O. biennis* L. охватывает средиземноморские страны, Центральную Европу, страны Скандинавии, Россию, Казахстан. Встречается в Китае, Японии, Австралии и Новой Зеландии.

Лекарственным сырьем являются семена, которое заготавливают осенью после второго года вегетации, в период созревания плодов.



Семена и масло *O. biennis* L. являются официальными в Германии, Франции, Канаде, Испании, Италии, Финляндии, Польше. Из сухих семян методом экстракции или горячим прессованием получают жирное масло. Зрелые семена содержат от 10 до 20% жирного масла, состав которого зависит от климатических и агрономических условий выращивания растения. В нашей стране семена и жирное масло *O. biennis* L. в официальной медицине не используются [3].

Интерес к изучению *O. biennis* L. многократно возрос в связи с открытием в его семенах высокого содержания незаменимых жирных кислот.

В сравнении с другими промышленными жирными маслами растительного происхождения (кукурузным, льняным, соевым, подсолнечным, оливковым, маслом расторопши) масло энотеры характеризуется минимальным содержанием олеиновой кислоты, но вместе с тем исключительно богато полиненасыщенными жирными кислотами — *цис*-линолевой, *цис*- $\alpha$ -линоленовой, *цис*- $\gamma$ -линоленовой, *цис*-дигомо- $\gamma$ -линоленовой. Ценнейшей из них в биологическом отношении является *цис*- $\gamma$ -линоленовая или *цис*-6,9,12-октадекатриеновая кислота (которые относят к группе  $\omega$ -6 незаменимых жирных кислот). Однако основным компонентом жирного масла семян энотеры двухлетней является линолевая кислота, содержание которой достигает 69,6–71,6%. В масле также найдены 0,2–0,3% дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота и следы  $\alpha$ -линоленовой кислоты. Содержание насыщенных жирных кислот в масле энотеры является довольно низким [3].

Из гамма-линоленовой и линолевой кислот образуются эйкозапентаеновая и деказагексаеновая кислоты. Эти кислоты участвуют в регуляции метаболических (обменных) процессов, синтезе простагландинов, в построении клеточных мембран. Способствуют образованию митохондрий в клетках, понижают уровень холестерина и триглицеридов, уменьшают риск тромбообразования, нормализуют работу желез внутренней секреции, регулируют менструальный цикл, помогают при климаксе, оказывают противовоспалительное действие, снижают артериальное давление: у них обнаружена также противоопухолевая активность [2].

**Целью** настоящей работы явилось химическое изучение жирнокислотного состава семян *O. biennis* L. с перспективой введения данного растения в ассортимент официальных лекарственных растений.

Семена *O. biennis* L. заготавливали в октябре 2007 г. на базе ботанического сада БелГУ, сушили при комнатной температуре.

**Экспериментальная часть.** Жирное масло из семян *O. biennis* L. получали экстракцией пентаном в аппарате Сокслета в течение 2 часов.

Изучение компонентного состава жирного масла *O. biennis* L. проводили методом газожидкостной хроматографии после предварительного перевода жирных кислот в метиловые эфиры по методике ГОСТ 30418-96.

Для хроматографирования полученных метиловых эфиров жирных кислот использовали газожидкостный хроматограф модели GC-2014 фирмы «Zhimadzu» производства Японии. Разделение проводили на капиллярной кварцевой колонке размером 30м×0,25 мм с неподвижной полярной фазой — 50%-пропилнитрилметилполисилоксаном (DB-225) с толщиной слоя 0,25 мкм, температура колонки программировалась в диапазоне 170°C (с выдержкой 5 минут) — 225°C (с выдержкой 7 минут), скорость подъема 3°C/мин. Газ-носитель — гелий с постоянным потоком 0,75 мл/мин, давление потока 1:50, температура инжектора — 240°C. Детектор пламенно-ионизационный FID — 40 температура детектора — 250°C. Объем вводимой пробы 1 мкл.

Хроматограмма компонентного состава метиловых эфиров жирных кислот масла *O. biennis* L. представлена на рисунке.

Время удерживания каждого из компонентов жирного масла сравнивали с таковыми, имеющимися в литературных источниках и экспериментальных результатах лаборатории, полученных в аналогичных условиях проведения анализа.

Состав и количественное содержание компонентов жирного масла, идентифицированных по времени удерживания, представлены в таблице.

Таблица

**Компонентный состав жирного масла *O. biennis* L.**

Время удерживания (ВУ)	Содержание в %	Обозначения на хроматограмме	Идентифицированный компонент
10,861	6,18	C16:0	Пальмитиновая кислота
15,428	1,55	C18:0	Стеариновая кислота
15,905	14,99	C18:1n9	Олеиновая кислота
16,044	0,83	C18:1n11	Цис-вакценовая кислота
16,918	68,71	C18:2n9,12	Линолевая кислота
17,309	7,33	C18:3n6,9,12	γ-линоленовая кислота
20,132	0,25	C20:0	Арахидоновая
20,596	0,165	C20:1n11	гадолеиновая

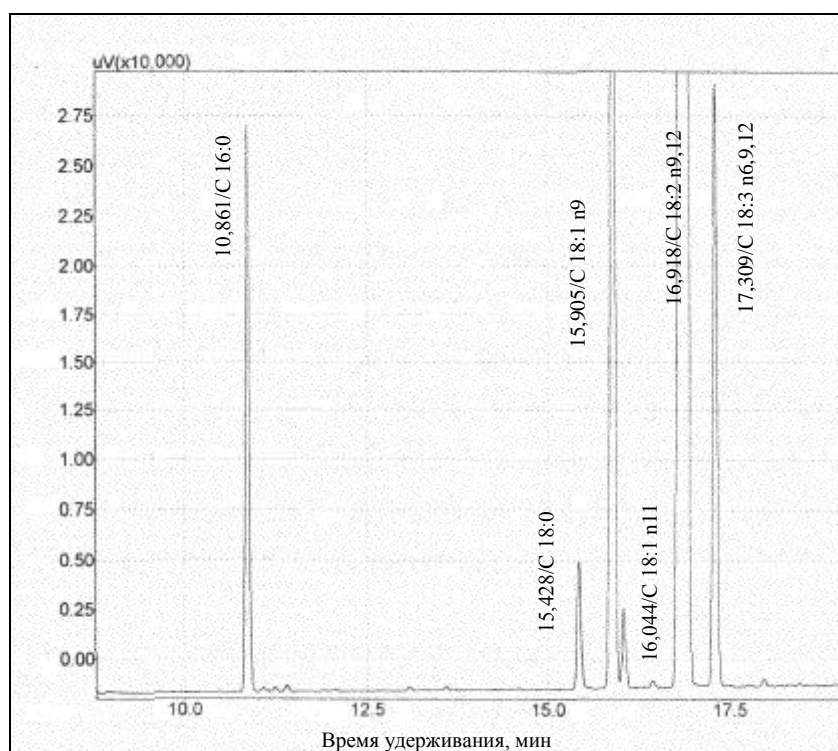


Рис. Хроматограмма компонентного состава метиловых эфиров жирных кислот масла *O. biennis* L.

Из полученных данных видно, что жирнокислотный состав семян *O. biennis* L., произрастающей на территории Белгородской области, характеризуется высоким содержанием линолевой (68,71% в масле) и γ-линоленовой кислоты (7,33% в масле).

**Выводы.** Таким образом, жирное масло семян *O. biennis* L., произрастающей на территории Белгородской области, представляет значительный интерес для дальнейшего изучения и использования в медицине как источника ценных БАВ.

**Литература**

1. Гроссгейм, А.А. Растительные богатства Кавказа / А.А. Гроссгейм – М.: Советская наука, 1952. – 632 с.
2. Багинская, А.И. // Клинич. исследования лек. средств / А.И. Багинская, В.К. Колхир, Т.Е. Лескова, Ю.А. Леонидова : материалы четвёртой междунар. конф. – 2004. – С. 17 – 18.
3. Deng Yu Cheng; Hua Hui Ming; Li Jun; Lapinskas // Economic Botany. – 2001. – Vol. 55 (1). – P. 83-91.



## CHROMATOGRAPHIC STUDY OF THE COMPOSITION OF FATTY SEED OIL PRIMROSE BIENNIAL

**O.O. Novikov<sup>1</sup>**  
**D.I. Pisarev<sup>1</sup>**  
**E.T. Zhilyakova<sup>1</sup>**  
**V.N. Sorokopudov<sup>1</sup>**  
**V.K. Tohtar<sup>1</sup>**  
**S.A. Litvinov<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Kursk State Medical University*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

Nowadays there is a grate interest in *Oenotera biennis L.* according to discovering in seeds high level s of essential fat acids, especially  $\gamma$ -linolenic acid. The compounds of seed's oil of *O. biennis L.* growing in Belgorod region were studied by GLC. The results of experiment observed that there are 8 components in fat oil and the dominant of them are linolic (68,71%), oleinic (14,99%) and  $\gamma$ -linolenic (7,33%) acids.

Key words: evening primrose biennial, polyunsaturated fatty acids, *cis*- $\gamma$ -linolenic acid, gas-liquid chromatography.



УДК 615.322:615.014.24

## СОЗДАНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ФИТОКОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Е.Ю. Тимошенко**  
**Д.И. Писарев**  
**Ю.В. Куликова**  
**О.А. Кузьмичева**  
**В.С. Казакова**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: juniper05@mail.ru*

Острые респираторные заболевания являются важной проблемой в связи с их широкой распространенностью, тяжелым течением, частыми осложнениями.

Подобран состав сбора для лечения острых респираторных заболеваний, состоящий из растений, обладающих противовоспалительным, антисептическим, противоаллергическим, отхаркивающим, жаропонижающим, витаминным действием.

Изучено влияние степени измельчения сырья на выход флавоноидов при экстракции водой очищенной. О выходе флавоноидов судили по УФ-спектрам поглощения водных растворов при реакции взаимодействия с алюминия хлоридом, максимальный выход действующих веществ наблюдался при степени измельчения сырья 0,315 мм. Установлено, что наибольший выход фракции с размером частиц 0,315 мм наблюдался при времени измельчения 20 минут. Определён коэффициент поглощения сбора – 2,9.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, терапевтическая композиция, противовоспалительное действие химическая совместимость.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются важной проблемой в связи с их широкой распространенностью, нередко тяжелым течением, особенно у детей раннего возраста, частыми осложнениями и составляют ежегодно около 90 % всей инфекционной патологии. Особенно негативное влияние на состояние здоровья человека оказывают повторные заболевания этими инфекциями. По данным ВОЗ, ежегодно каждый взрослый в среднем два раза болеет гриппом или другими ОРВИ, школьник – три раза, ребенок дошкольного возраста – 6 раз. Дети первого года жизни переносят от двух до 12 эпизодов ОРВИ [2].

Арсенал препаратов для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ весьма обширен. Тем не менее, заболевания, вызванные респираторными вирусами, остаются (кроме гриппа) практически неуправляемыми инфекциями [2]. В последние годы все большее предпочтение отдается лекарственным средствам растительного происхождения и лекарственным растениям, что связано с их низкой токсичностью и значительной эффективностью. При бронхолегочных заболеваниях в состав фитосборов должны включаться лекарственные растения, которые будут оказывать противовоспалительное, спазмолитическое, антисептическое, противовирусное, противоаллергическое, отхаркивающее, жаропонижающее, витаминное действие [3, 4, 5].

На основании вышесказанного можно утверждать, что создание новых лекарственных форм на основе растительного сырья является весьма актуальной проблемой. Следовательно, целью нашего исследования явилось создание лекарственной формы в виде настоя для вспомогательной терапии заболеваний верхних дыхательных путей.

Для решения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

- провести скрининг среди лекарственных растений и выбрать наиболее подходящие компоненты для составления сбора;
- установить основные технологические параметры сбора для получения настоя;
- на основании полученных данных изготовить настой.

Выбор настоя в качестве лекарственной формы обусловлен следующими его достоинствами: высокая концентрация биологически активных веществ, отсутствие спирта, простота изготовления.



**Экспериментальная часть.** Сырьё, используемое для получения настоя, отвечало требованиям нормативной документации, то есть было стандартным, а также описаниям, приведённым в научных изданиях [6].

В состав сбора входили:

Цветки ромашки аптечной;

Корневища с корнями девясила;

Корни солодки;

Цветки бузины чёрной;

Плоды шиповника.

Лекарственное сырьё измельчали в шаровой мельнице МЛ-1 по отдельности в течение разных промежутков времени. Полученные фракции объединяли в сбор и затем просеивали через сита с размером ячеек 1 мм и 0,315 мм для подбора оптимального режима измельчения. Для создания оптимальных условий экстракции сбора было изучено влияние степени измельчения сырья на выход флавоноидов при экстракции водой очищенной. О выходе флавоноидов судили по УФ-спектрам поглощения водных растворов при реакции взаимодействия с алюминия хлоридом. Установленная зависимость графически отображена на рис. 1-3.

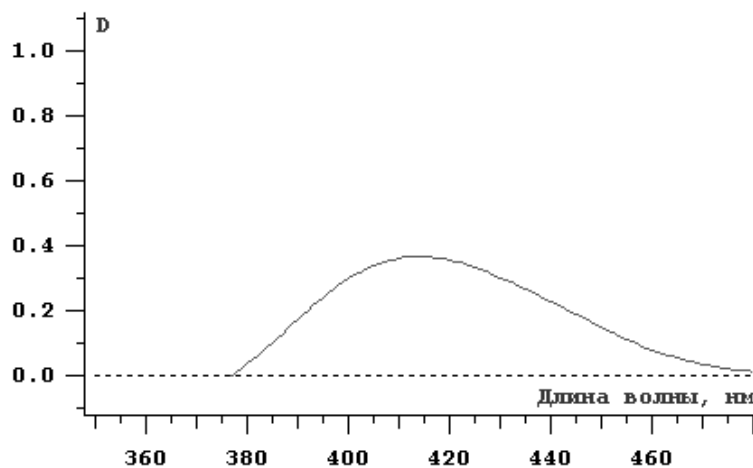


Рис. 1. Спектр поглощения водного извлечения из сбора (размер частиц 0,315 мм)

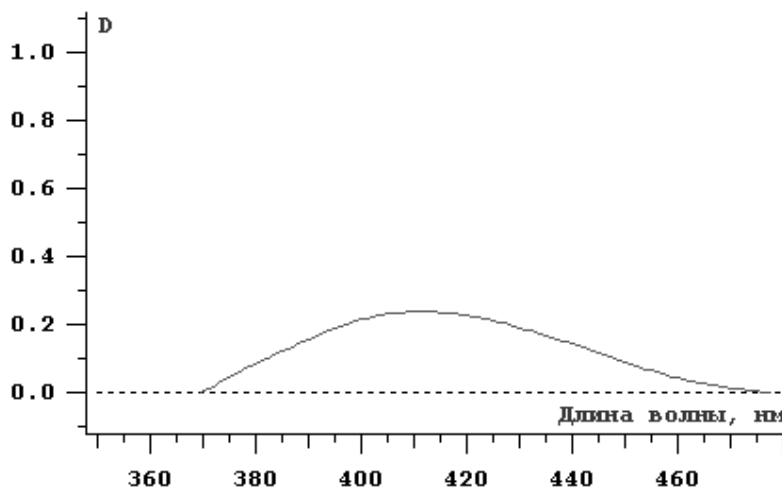


Рис. 2. Спектр поглощения водного извлечения из сбора (размер частиц 1 мм)

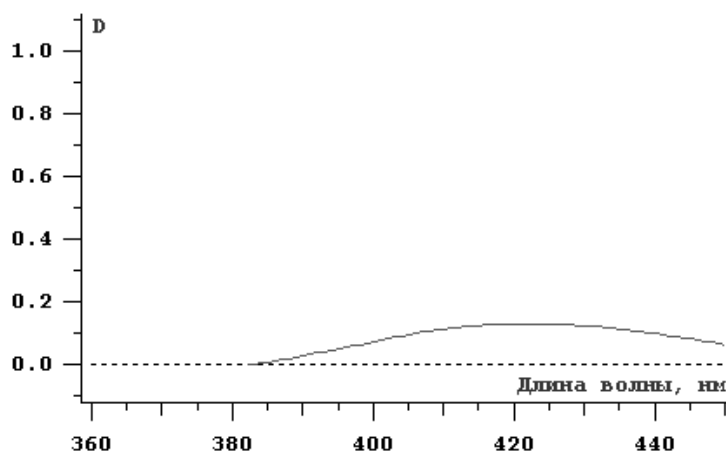


Рис. 3. Спектр поглощения спиртового извлечения сбора (размер частиц более 1 мм)

Таким образом, исходя из полученных величин оптических плотностей, приведённых на графиках, следует, что максимальный выход действующих веществ наблюдался при степени измельчения сырья 0,315 мм.

Следующим этапом нашей работы явилось определение оптимального времени измельчения сырья. На рис. 4 изображена зависимость выхода фракции с размером частиц 0,315 мм от времени измельчения.

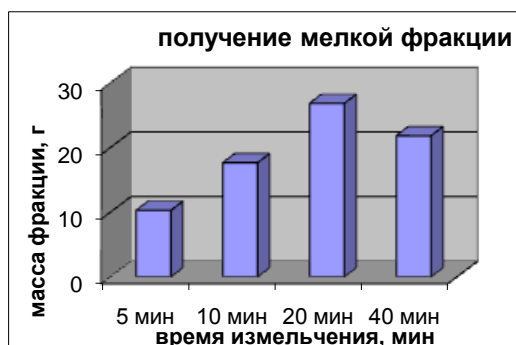


Рис. 4. Зависимость выхода фракции с размером частиц 0,315 мм от времени измельчения

Установлено, что наибольший выход фракции с размером частиц 0,315 мм наблюдался при времени измельчения 20 минут.

На следующем этапе определяли количественные соотношения сырья и воды. В соответствии с литературными данными, настой из сборов изготавливается в пропорциях 1:10 [1].

Так как растительное сырьё поглощает определённое количество воды при экстракции, то для определения количества воды, необходимой для получения извлечения, использовали коэффициент водопоглощения, который показывает, какое количество жидкости удерживается 1 г сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки [1].

Коэффициент поглощения рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{п}} = \frac{V}{P},$$

где  $V$  – объём поглощённого экстрагента;

$P$  – масса сырья.





Коэффициент поглощения для сбора – 2,9.

Для определения коэффициента поглощения брали 10 г сырья, помещали в стеклянный цилиндр, заливали 100 мл воды очищенной и проводили настаивание в течение 72 часов. Объем воды, поглощенный сбором, составил 29 мл.

Для получения настоя из сбора на 10 г сырья необходимо взять 129 мл воды очищенной.

Для изготовления настоя сырьё в количестве 10 г помещали в предварительно прогретую в течение 15 минут инфундиру, заливали рассчитанным количеством воды очищенной комнатной температуры и нагревали на водяной бане в течение 15 минут при частом помешивании. Затем инфундиру снимали и охлаждали при комнатной температуре 45 минут. После охлаждения водное извлечение процеживали через двойной слой марли с комочком ваты. Замеряли объём полученного извлечения и при необходимости добавляли воду до требуемого объёма.

По внешнему виду настой представлял собой тёмно-бурую жидкость горького вкуса с запахом ромашки.

**Выводы.** В результате выполненной работы подобрана оптимальная терапевтическая композиция на основе растительного сырья в виде настоя, содержащая комплекс биологически активных веществ, оказывающих противовоспалительное, спазмолитическое, антисептическое, противовирусное, противоаллергическое, отхаркивающее, жаропонижающее, витаминное действие, что позволяет рекомендовать данную лекарственную форму для дальнейших фармакологических испытаний.

Установлены технологические показатели сбора, такие как степень измельчения, время измельчения и коэффициент поглощения экстрагента.

#### Литература

1. Государственная Фармакопея СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 2. – 398 с.
2. Коршикова, Ю.А. Фитотерапия при ОРЗ / Ю.А. Коршикова // Медицинский вестник. – 2000. – №22. – С. 31-33.
3. Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии : учеб. пособие для вузов / Е.Е. Лесиовская, Л.В. Пастушёнков. – М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2003. – 592 с.
4. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 976 с.
5. Турищев С.Н. Фитотерапия / С.Н. Турищев. – М.: Медицина, 2003. – 304 с.
6. Яковлев Г.П. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения : учеб. пособие / Г.П. Яковлев, К.Ф. Блинова. – СПб.: «СпецЛит, Изд-во СПХФА», 2002. – 407 с.

## CREATING OF OPTIMAL PHYTCOMPOSITION FOR AUXILIARY THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE

**E.Yu. Timoshenko**  
**D.I. Pisarev**  
**Yu.V. Kulikova**  
**O.A. Kuzmicheva**  
**V.S. Kazakova**

*Belgorod State University*  
*e-mail: junipero5@mail.ru*

Acute respiratory disease is important problem because they are very wide – spread and characterized by a difficult condition and frequent complications.

We developed composition for acute respiratory disease. This composition includes plants, which have expectorant, antiseptic, febrifugal action.

We learned dependence between the degree of fineness of the raw and quantity of flavonoids, which can be received by extraction with purified water.

We calculated the quantity of flavonoids with UF-method. This can be found on interaction between flavonoids and aluminum chloride. Maximum quantity of flavonoids were found when the size of the particles was 0,315 mm.

We established that the maximum flavonoids were at 20 minutes of pounding. The coefficient of absorption, which is 2,9.

Key words: acute respiratory infections, a therapeutic composition, antiphlogistic effect, chemical compatibility.



УДК 615.074,615.072

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОНОСАХАРОВ В ПЛОДАХ ЧЕРЁМУХИ ПОЗДНЕЙ – *PADUS SEROTINA* (EHRH.) AGARDH

**Д.И. Писарев**  
**О.О. Новиков**  
**М.Д. Безменова**  
**Е.А. Томчаковская**  
**В.Н. Сорокопудов**

*Белгородский государственный университет*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

Предложена методика количественного определения моносахаров в плодах черёмухи поздней – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh методом УФ-спектрофотометрии, позволяющая дифференциально определять содержание гексоз и кетоз. Для определения гексоз в пересчёте на глюкозу использована реакция с фенолом в присутствии кислоты серной концентрированной. Содержание глюкозы в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh составило  $13,34 \pm 0,36\%$ . Кетозы в пересчёте на фруктозу определяли с использованием в качестве реактивов резорцина в присутствии кислоты хлористоводородной разведённой (реакция Селиванова). Содержание фруктозы в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh составило  $3,54 \pm 0,04\%$ .

Ключевые слова: моносахара, глюкоза, фруктоза, плоды черёмухи поздней, УФ-спектрофотометрия.

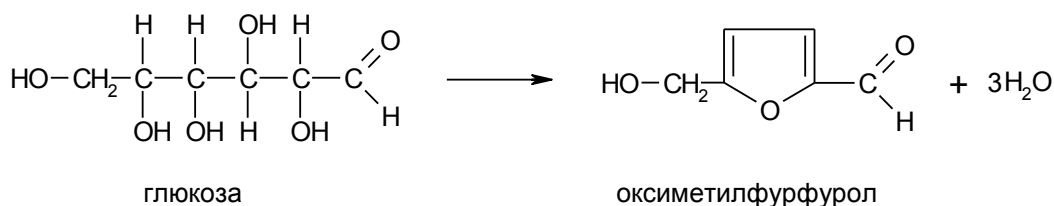
Углеводы входят в состав клеток всех живых организмов и вместе с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами определяют специфичность их строения и функционирования. Углеводы участвуют во многих метаболических процессах, но прежде всего они являются основными поставщиками энергии. Главными моносахаридными компонентами пищи являются глюкоза и фруктоза, основными источниками которых служат растения [1].

Существует ряд методов количественного определения моносахаров в растениях, все они имеют преимущества и недостатки. Нами взяты за основу ранее существовавшие методы количественного определения моносахаров в растениях – фенольный метод для 2-глюкозы и определение фруктозы по Кульку [2]. Данные методы нами усовершенствованы и предложены в варианте прямой спектрофотометрии. Расчёт концентрации проводился с использованием стандартных образцов глюкозы и фруктозы соответственно.

**Целью** настоящего исследования явилась разработка метода количественного определения моносахаров – альдоз и кетоз в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh отдельности.

Для реализации поставленной цели было необходимо подобрать соответствующие условия для проведения количественного определения моносахаров в растительном сырье.

В основу количественного определения глюкозы в исследуемом объекте положена реакция взаимодействия оксиметилфурфуrolа с фенолом в среде кислоты серной концентрированной [3]. Сначала под воздействием кислоты серной концентрированной глюкоза дегидратируется с образованием оксиметилфурфуrolа:





А далее при действии фенола на оксиметилфурфурол образуется ауриновый краситель, имеющий в видимой области спектра максимум поглощения  $\lambda_{\max} = 483 - 485$  нм (рис. 1).

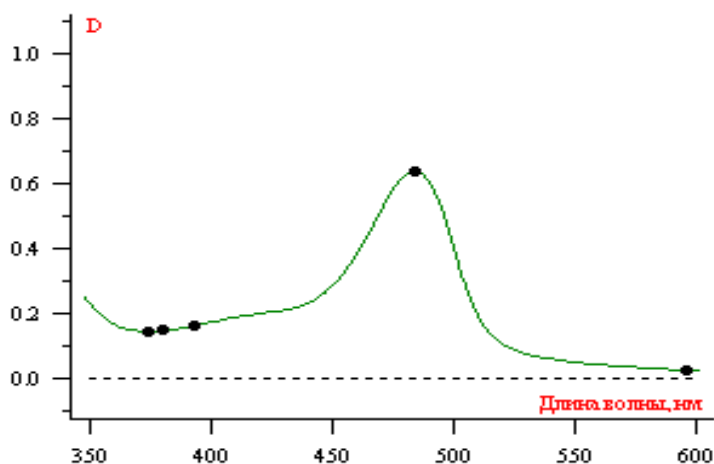


Рис. 1. Продукт взаимодействия оксиметилфурфурола со стандартным образцом глюкозы

Образование конечного продукта происходит в течении часа, он достаточно стабилен во времени, что позволяет использовать его для фотометрического определения.

На первом этапе проведения анализа было получено исследуемое водное извлечение плодов черёмухи. Для этого точную навеску сырья, предварительно измельченного и просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм массой 1,0 г, помещали в плоскодонную колбу и заливали 20 мл воды, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут с момента закипания воды в бане. Извлечение охлаждали и фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию сырья проводили ещё четыре раза порциями по 20 мл, собирая фильтрат в ту же мерную колбу на 100 мл. После охлаждения объём извлечения доводили водой до метки и перемешивали.

Полученное извлечение использовали для количественного определения глюкозы и фруктозы.

**Определение глюкозы.** В пробирку вносили 1 мл извлечения, приливали 0,05 мл водного раствора фенола (92 г свежеперегнанного фенола и 8 мл воды) и 5 мл химически чистой кислоты серной концентрированной ( $H_2SO_4$   $d = 1,84$ ) (раствор А). Содержимое пробирок перемешивали и давали отстояться в течение 1 ч. 0,1 мл раствора А доводили до метки в мерной колбе вместимостью 5 мл кислотой серной концентрированной, перемешивали (раствор Б). Параллельно в тех же условиях готовили контрольный раствор сравнения [2].

Полученный раствор Б фотометрировали на УФ-спектрофотометре СФ-56 в кювете толщиной 10 мм в диапазоне длин волн 350 – 600 нм.

Параллельно готовили стандартный раствор глюкозы.

0,0625 г глюкозы растворяли в воде в мерной колбе на 25 мл (раствор А), 1 мл раствора А разводили в мерной колбе на 5 мл (раствор Б). К 0,1 мл раствора Б приливали 0,05 мл водного раствора фенола (92 г свежеперегнанного фенола и 8 мл воды) и 5 мл химически чистой кислоты серной концентрированной ( $H_2SO_4$   $d = 1,84$ ). Параллельно готовили контрольный раствор сравнения.

Полученные результаты приведены на рис. 2.

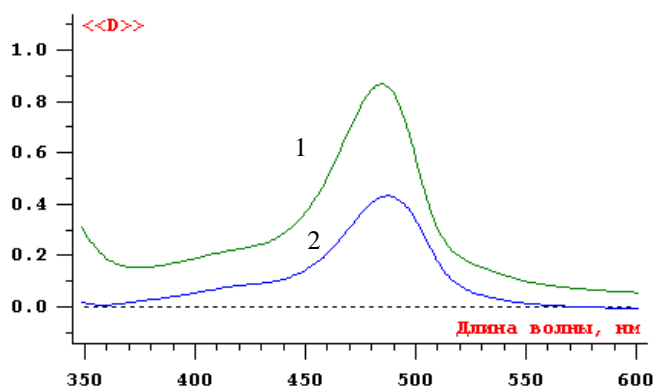


Рис. 2. УФ-спектр поглощения продуктов реакции исследуемого раствора и стандарта глюкозы с фенолом и кислотой серной концентрированной

- 1 – УФ-спектр поглощения исследуемого раствора  
2 – УФ-спектр поглощения стандарта глюкозы

Для расчетов использовали формулу (с учетом разбавления исследуемого раствора и раствора стандарта):

$$X\% = \frac{A_x \times C_{ст} \times W_1 \times W_2 \times 100}{A_{ст} \times l \times a \times V \times (100 - B)} \times 100,$$

где  $C_{ст}$  – концентрация стандартного раствора глюкозы;  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_{ст}$  – оптическая плотность стандартного раствора глюкозы;  $W_1$  – общий объем извлечения из сырья, мл;  $W_2$  – объем извлечения после разбавления, мл;  $a$  – масса сырья, г;  $V$  – аликвота, взятая для разбавления, мл;  $B$  – влажность сырья.

Таблица 1

**Результаты количественного определения глюкозы в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh**

X (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
13,00	0,34	0,1156	$\bar{X} = 13,34\%$ $\sum(\bar{X} - X_i)^2 = 0,42734$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,11935$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,306$ $\varepsilon = 2,3\%$
13,58	-0,24	0,0576	
13,72	-0,38	0,1444	
13,36	-0,02	0,0004	
13,01	0,33	0,1089	
13,39	0,021	0,000441	
X=13,34		$\Sigma=0,42734$	

Таким образом, содержание глюкозы в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh составило  $13,34 \pm 0,36\%$ .

**Определение фруктозы.** Фруктоза относится к кетозам, поэтому в отличие от глюкозы реагирует с резорцином в присутствии кислоты хлористоводородной концентрированной (реакция Селиванова). Фруктоза при нагревании с кислотой теряет три молекулы воды и превращается в оксиметилфурфурол, который при взаимодействии с резорцином образует продукт вишнево-красного цвета, имеющий в видимой области спектра максимум поглощения  $\lambda_{max} = 415 - 420$  нм (рис. 3):

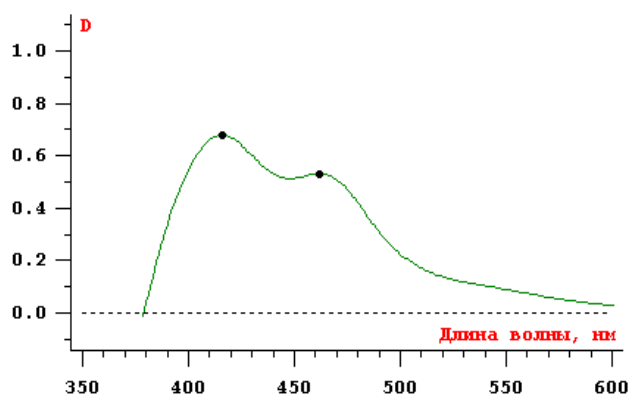


Рис. 3. УФ-спектр поглощения продукта взаимодействия оксиметилфурфурола с резорцином

При нагревании альдоз с кислотами также образуется оксиметилфурфурол. Однако эта реакция протекает медленнее, чем с кетозами, что обуславливает достаточную специфичность реакции Селиванова [3].

Реактив на кетозы: раствор А – 0,05% раствор резорцина в 96% этиловом спирте; раствор Б – в 1 л HCl (d= 1,18) растворено 0,216 г FeNH<sub>4</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·12H<sub>2</sub>O.

**Методика опыта.** В пробирку вносили 1 мл извлечения, добавляли по 3 мл растворов А и Б. Параллельно готовили раствор сравнения, состоящий из 3 мл раствора А и 3 мл раствора Б. Пробирки соединяли с воздушным холодильником и помещали на 40 мин в водяную баню при 80°С. По окончании нагревания пробирки охлаждали под струей водопроводной воды [2]. По 2 мл полученных растворов доводили до метки в пикнометрах вместимостью 25 мл 96%-ным этиловым спиртом.

Параллельно в аналогичных условиях готовили стандартный раствор фруктозы, для чего 0,05 г фруктозы растворяли в 100 мл воды, и далее поступали, как описано выше.

Полученные результаты приведены на рис. 4.

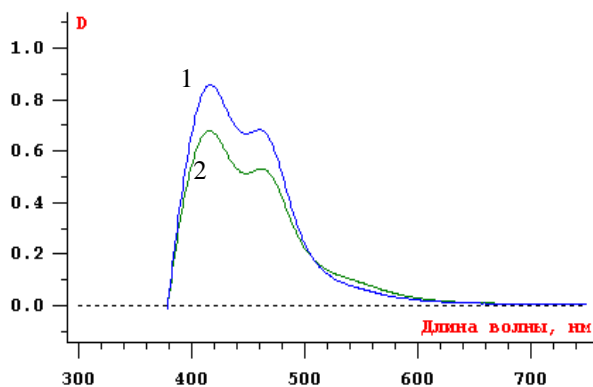


Рис. 4. УФ-спектр поглощения продуктов реакции исследуемого раствора и стандарта фруктозы с резорцином и кислотой хлористоводородной концентрированной

- 1 – УФ-спектр поглощения стандарта фруктозы
- 2 – УФ-спектр поглощения исследуемого раствора

Расчет проводили по формуле:

$$X\% = \frac{A_x \times C_{ст} \times W_1 \times W_2 \times 100}{A_{ст} \times l \times a \times V \times (100 - B)} \times 100,$$

где  $C_{ст}$  – концентрация стандартного раствора фруктозы;  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_{ст}$  – оптическая плотность стандартного раствора фруктозы;



$W_1$  – общий объем извлечения из сырья, мл;  $W_2$  – объем извлечения после разбавления, мл;  $a$  – масса сырья, г;  $V_1$  – аликвота, взятая для разбавления, мл;  $B$  – влажность сырья.

Таблица 2

**Результаты количественного определения фруктозы в плодах  
*P. serotina* (Ehrh.) Agardh**

$X$ (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики  $\bar{X} = 3,54\%$ $\sum(\bar{X} - X)^2 = 0,0074$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,0157$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,04$ $\varepsilon = 1,14\%$
3,50	0,04	0,0016	
3,58	-0,04	0,0016	
3,52	-0,02	0,0004	
3,56	-0,02	0,0004	
3,51	0,03	0,0009	
3,59	-0,05	0,0025	
$X=3,54$		$\Sigma=0,0074$	

Содержание фруктозы в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh составило  $3,54 \pm 0,04\%$ .

**Выводы.** В результате проведенных исследований предложена методика количественного определения моносахаров методом УФ-спектрофотометрии, позволяющая дифференциально определить содержание гексоз и кетоз. Для определения гексоз в пересчете на глюкозу использована реакция с фенолом в присутствии кислоты серной концентрированной, максимум поглощения которой лежит в области  $\lambda_{\max} = 483 - 485$  нм. Содержание рассчитывали с использованием стандартного образца глюкозы, которое в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh составило  $13,34 \pm 0,36\%$ . Кетозы в пересчете на фруктозу определяли с использованием в качестве реактивов резорцина в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной (реакция Селиванова), максимум поглощения реакции находится в области  $415 - 420$  нм. Содержание фруктозы рассчитывали также с использованием стандартного образца фруктозы, которое в плодах *P. serotina* (Ehrh.) Agardh составило  $3,54 \pm 0,04\%$ .

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., государственный контракт №П425 от 12.05.2010 г.

#### Литература

1. Биохимия : учебник / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 784 с.
2. Петров, К.П. Методы биохимии растительных продуктов / К.П. Петров. – Киев: Изд. объединение «Вища школа». – 1978. – 224 с.
3. Практикум по химии углеводов/ под ред. Ю.А. Жданова. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Высшая школа. – 1973. – 204 с.

## THE DEVELOPMENT OF A METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF MONOSACCHARIDES IN THE FRUIT CHERRY LATE – PADUS SEROTINA (EHRH.) AGARDH

**D.I. Pisarev**  
**O.O. Novikov**  
**M.D. Bezmenova**  
**E.A. Tomchakovskaya**  
**V.N. Sorokopudov**

Belgorod State University

e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru

The technique of quantitative determination of monosaccharides in the fruit cherry late – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh by UV spectrophotometry allows the differential to determine the content of hexoses and ketosis. To determine the hexoses in terms of glucose used by reaction with phenol in the presence of concentrated sulfuric acid. Glucose content in the fruits of *P. serotina* (Ehrh.) Agardh was  $13,34 \pm 0,36\%$ . Ketosis in terms of fructose were determined using as reagents resorcinol in the presence of diluted hydrochloric acid (reaction Selivanova). Fructose in fruit *P. serotina* (Ehrh.) Agardh was  $3,54 \pm 0,04\%$ .

Key words: monosaccharides, glucose, fructose, fruit cherry later, UV-spectrophotometry.



## РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ В СЫРЬЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Д.И. Писарев**  
**О.О. Новиков**  
**Т.А. Романова**

*Белгородский государственный  
университет*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

Данная работа посвящена разработке экспресс-метода идентификации каротиноидов в лекарственном растительном сырье с помощью масс-спектрологии в сочетании с УФ-спектрологией и хроматографией, позволяющей быстро и надёжно идентифицировать каротиноиды в суммарных извлечениях из сырья без предварительного разделения на компоненты.

Ключевые слова: каротиноиды, УФ-спектрология, масс-спектрология, тонкослойная хроматография, плоды шиповника колючейшего.

Из всех классов природных пигментов каротиноиды, по-видимому, наиболее широко распространены и, несомненно, принадлежат к числу наиболее важных соединений. Они обнаружены у всех представителей растительного царства как в фотосинтезирующих, так и в нефотосинтезирующих тканях, а также часто встречаются у микроорганизмов. Каротиноиды и их производные имеют большое значение для животных, поскольку являются основой зрительных пигментов, ответственных за восприятие света и различение цветов.

В медицине каротиноиды используются главным образом для профилактики или лечения авитаминоза А. Большие дозы  $\beta$ -каротина значительно смягчают симптомы эритропоэтической порфирии [1].

Наиболее важными растительными источниками каротиноидов являются корнеплоды моркови, тыква, шиповник, томаты, плоды облепихи, цветки ноготков и т.д.

Для качественной идентификации каротиноидов в растительном сырье используют физико-химические методы, в первую очередь УФ-спектрологию и хроматографию. Нами показана возможность идентификации каротиноидов в сырье помимо вышеуказанных методов также с помощью масс-спектрологии, позволяющей быстро и надёжно идентифицировать каротиноиды в суммарных извлечениях из сырья без предварительного разделения на компоненты.

Целью настоящего исследования явилась разработка экспресс-метода определения каротиноидов в объектах растительного происхождения с помощью физико-химических методов, в том числе масс-спектрологии.

Для обнаружения каротиноидов и их идентификации в растительном сырье использовали плоды шиповника колючейшего – *Rosa spinosissima*.

Так как каротиноиды являются липофильными компонентами растений, для их выделения использовали экстракцию гексаном. Для этого воздушно-сухое сырьё плодов шиповника колючейшего в количестве 5,0 г обрабатывали гексаном в аппарате Сокслета в течение 8 часов. Полученное извлечение сгущали в испарителе ротационном ИР-1 до небольшого объёма.

К 0,5 мл полученного сгущенного извлечения прибавляли тройное количество ацетонитрила и взбалтывали на шейкере.

Идентификацию компонентов в полученной смеси проводили с помощью метода масс-спектрологии. Детекцию масс-спектра проводили на приборе масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics – вакуумного прибора, который использует физические законы движения заряженных частиц в магнитных и электрических полях с помощью ионизации лазером.

Пробу полученной суммы в количестве 1 мкл наносили на мишень «MTP 384 target plate matt steel TF», высушивали и сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали  $\alpha$ -цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex

Analys». Обнаружение каротиноидов проводили в диапазоне 460–600 Да. В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом  $m/z = 536,515$ , соответствующий молекулярной массе некоторых изомерных форм каротиноидов (альфа, бета, гамма), и  $m/z = 568,219$ , соответствующий молекулярной массе кислородных производных каротиноидов (лютеин, зеаксантин и др.) (рис. 1).

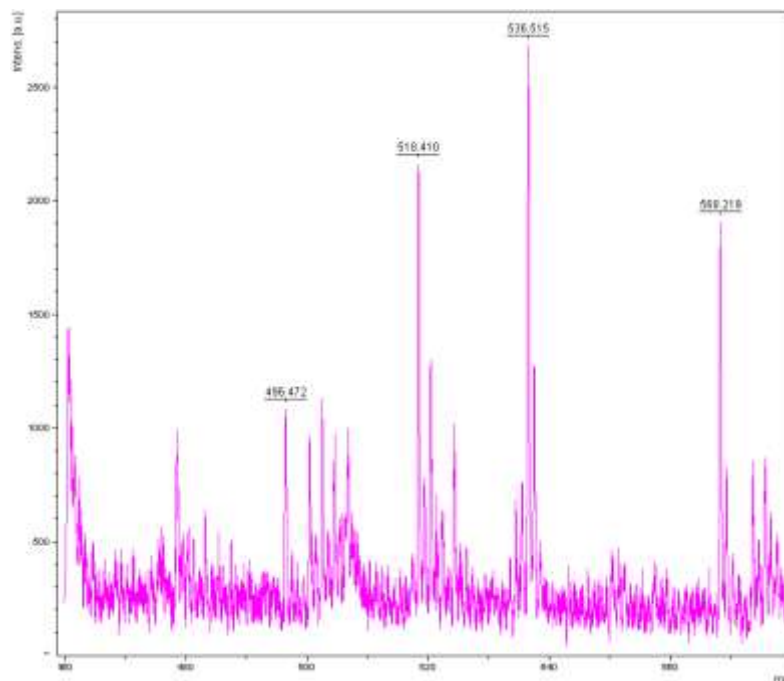


Рис. 1. Масс-спектр каротиноидов гексанового извлечения из плодов *R. spinosissima*

Помимо каротиноидов в извлечении побочно определено присутствие токоферолов в диапазоне 380–480 Да. Обнаружены интенсивные пики с зарядом иона  $m/z = 430,374$  и  $416,426$ , которые по молекулярной массе соответствуют альфа-токоферолу и одному из его изомерных форм (бета или гамма) (рис. 2).

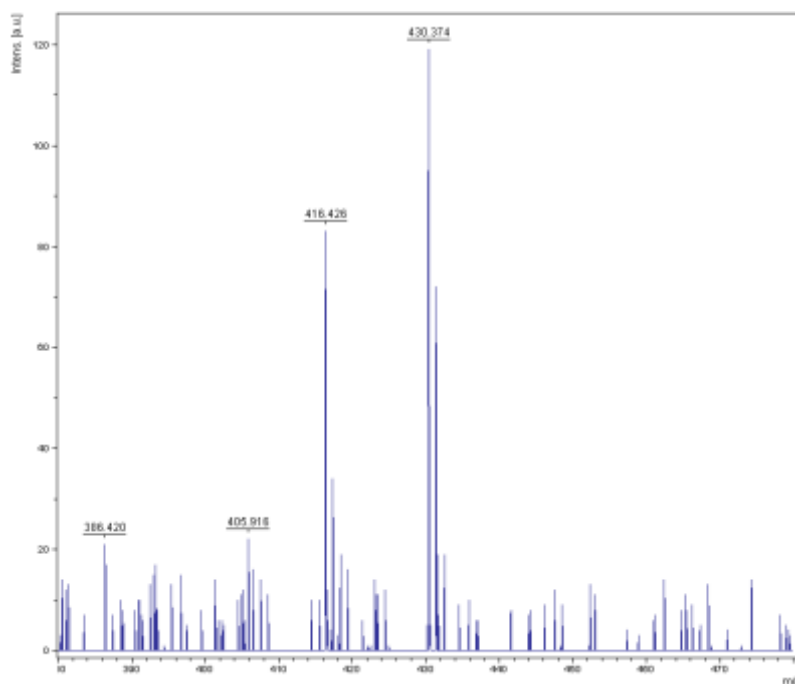


Рис. 2. Масс-спектр токоферолов гексанового извлечения из плодов *R. spinosissima*





Так как каротиноиды образуют изомеры с одинаковой молекулярной массой (альфа, бета, гамма), то для более чёткой их идентификации регистрировали УФ-спектры и использовали метод тонкослойной хроматографии [2].

Каротиноиды имеют, как правило, три максимума поглощения, по которым их можно отличить.

УФ-спектры гексанового извлечения регистрировали на спектрофотометре СФ-56 в гексане в областях 220–550 нм (подтверждение совместного присутствия с токоферолами) (рис. 3) и 350–550 нм (спектры собственно каротиноидов) (рис. 4).

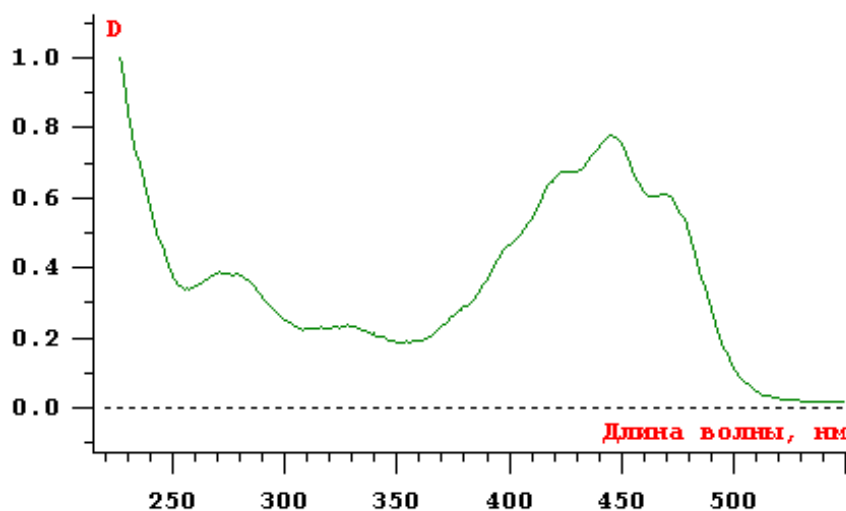


Рис. 3. УФ-спектр гексанового извлечения из плодов *R. spinosissima* шиповника в области 220–550 нм

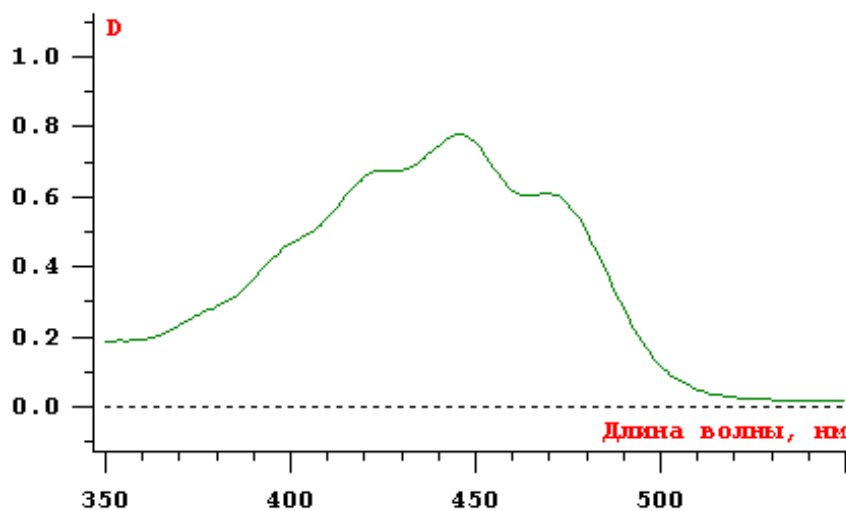


Рис. 4. УФ-спектр гексанового извлечения из шиповника в области 350–500 нм

Наличие максимума поглощения при длине волны 279 нм соответствует максимуму поглощения токоферола.

Присутствие трёх максимумов поглощения при 425, 450 и 480 нм соответствует максимумам поглощения каротиноидов (наиболее совпадающие с бета-каротином и лютеином).

При хроматографировании гексанового извлечения в тонком слое силикагеля с образцами свидетелями каротиноидов в системе гексан – эфир диэтиловый (8:2) удалось обнаружить два компонента, по значениям  $R_f$  соответствующие бета-каротину и лютеину.



Таким образом, привлечение метода масс-спектрометрии в сочетании с УФ-спектроскопией и тонкослойной хроматографией позволяет экспрессно и надёжно идентифицировать каротиноиды в сырье растительного происхождения.

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., государственный контракт №П425 от 12.05.2010 г.*

#### Литература

1. Бриттон, Г. Биохимия природных пигментов: пер. с англ. / Г. Бриттон – М.: Мир, 1986. – 422 с.
2. Справочник биохимика: пер. с англ. / Досон Р [и др.]. – М.: Мир, 1991. – 544 с.

### **DEVELOPMENT OF EXPRESS METHOD FOR THE DETERMINATION OF CAROTENOIDS IN THE RAW MATERIALS OF VEGETABLE ORIGIN**

**D.I. Pisarev**  
**O.O. Novikov**

*Belgorod State University*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

This work is dedicated to developing express method for identification of carotenoids in herbal drugs by mass spectrometry in combination with UV spectroscopy and chromatography quickly and reliably identify the carotenoids in the total extracts from raw materials without prior separation into components.

Key words: carotenoids, UV-spektrosokpiya, mass spektrosokpiya, thin layer chromatography, hips spiny.



## ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ НЕКОТОРЫХ СОРТОВ РЯБИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ – *SORBUS AUCUPARIA*

**Д.И. Писарев**  
**О.О. Новиков**  
**В.Н. Сорокопудов**  
**М.А. Халикова**  
**Е.Т. Жиликова**  
**О.В. Огнева**

Белгородский  
государственный  
университет

e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru

В статье изложены данные о химическом изучении плодов некоторых сортов рябины обыкновенной как перспективного источника биологически активных полифенолов – антоцианов. Антоцианы – природные красители, обладающие высокой антирадикальной активностью. При химическом изучении методами масс-спектрометрии, тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии в плодах рябины поздней обнаружены гликозиды цианидина. При проведении количественного определения суммы антоцианов и флавоноидов удалось выявить наиболее перспективный сорт рябины – «Красная из Мичуринска» содержание антоцианов которой составило  $1,45 \pm 0,008\%$ , а флавоноидов  $0,42 \pm 0,015\%$ .

Ключевые слова: рябина обыкновенная, антоцианы, флавоноиды, цианидин, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография.

Рябина относится к поливитаминным культурам. Одно из первых мест среди плодово-ягодных культур она занимает по содержанию Р-активных веществ. Р-витаминная активность характерна для группы химических соединений флавонолов (рутин, кверцетин, изокверцетин); халконов (гесперидин, метилхалкон) и дигидрохалконов (флоридзин); катехинов; антоцианов; лейкоантоцианов; кумаринов, которые обладают общим действием – капилляроукрепляющим и гипотензивным. Р-активные вещества рябины представлены флавонолами, антоцианами, лейкоантоцианами и катехинами. В рябине доминируют катехины, у некоторых видов – лейкоантоцианы. Количество антоцианов по мере формирования и созревания плодов рябины увеличивается идентично уменьшению лейкоантоцианов [2, 3].

Литературные данные о химическом составе плодов рябины указывают на их высокую пищевую ценность, так как они содержат много сахаров, кислот, сорбита и других веществ.

В качестве сырьевых объектов для изучения полифенолов нам было предложено сырьё четырёх сортовых форм рябины: Сорбинка, Титан, Алая Крупная и Красная из Мичуринска, из которых следовало отобрать наиболее перспективный. С этой целью проведены фитохимические тесты, позволяющие оценить, во-первых, качество исходного сырья, во-вторых, содержание антоцианов.

**Сорт рябины «Сорбинка»** отобран из популяции рябины моравской. Деревья сдержанного роста, крона обратнойцевидная, средней густоты. Плоды крупные, от 2,2 до 2,6 г, округлые, почти одномерные. Вкус приятный, слабокислый.

**Сорт рябины «Титан»** получен от скрещиваний рябины обыкновенной с грушей и яблоней краснолистной. Деревья сдержанного роста, высотой до 4,5 м. Плоды собраны в полувисячие щитки округлой или трехгранной формы по 40-50 штук.

**Сорт рябины «Алая крупная»** получен от скрещиваний рябины обыкновенной со смесью пыльцы сортов груши. Деревья сдержанного роста. Цветет и плодоносит ежегодно, урожайность высокая. Плоды массой 2,4-2,6 г, ало-красные, собраны в очень крупные щитки (более 400 г) по 150-160 штук; созревают в начале сентября. Сорт устойчив к почвенным и воздушным засухам, вредителям и болезням.

**Сорт рябины «Красная из Мичуринска»** – вегетативный клон сорта Титан. Отличается от вышеуказанного большей сильнорослостью, разреженностью кроны, несколько более крупными щитками и меньшей зимостойкостью.



Сбор плодов всех четырёх сортов производили на территории Ботанического сада БелГУ в период их полного созревания (август – сентябрь 2008 года). Сушили сырье в естественных условиях, а затем в сушильном шкафу до содержания влаги 5%.

Антоцианы – это растительные пигменты, флавилий-катионы, близкие по структуре к флавоноидам, придающие красную, коричневую, оранжевую, фиолетовую или синюю окраску тканям растений, цветам, плодам. Антоцианы разрешены в качестве пищевых добавок (Е 163).

Антоцианы накапливаются во многих высших растениях, наиболее богатыми и доступными их источниками являются плоды многих представителей семейства розоцветные: рябина, шиповник, черёмуха и т.д. Плоды рябины обыкновенной являются фармакопейным сырьем, используются в качестве поливитаминного средства, а также благодаря составу, богатому биологически активными веществами (БАВ), имеют широкое применение в народной медицине [1].

Биохимический состав плодов как отдельных видов рябины, так и сортов изучен достаточно полно. Однако в разных регионах отдельные биохимические показатели значительно варьируют.

Одним из показателей качества плодов рябины является количественное содержание флавоноидов. Поэтому для первичной оценки качества исследуемых образцов проводили количественное определение содержания флавоноидов. Предварительно флавоноиды обнаруживали в спиртовом извлечении с помощью *цианидиновой реакции* (восстановление цинковой пылью в кислотной среде). Флавоноиды при восстановлении магнием или цинком в присутствии концентрированной хлористоводородной кислоты образуют красное окрашивание.

В основу количественного определения флавоноидов в сырье положен метод спектрофотометрического анализа в непосредственном извлечении из сырья, основанный на химическом взаимодействии флавоноидов с алюминия хлоридом безводным в среде кислоты хлористоводородной, разведённой с образованием окрашенных продуктов – хелатных комплексов. При этом максимум поглощения первой полосы смещается на 35 – 50 нм к видимой области (батохромный сдвиг) по сравнению с исходным флавоноидом. При добавлении кислоты хлористоводородной нестабильные комплексы в орто-дигидроксигруппах разрушаются, а комплексы между карбонильной группой при С4 и гидроксильными группами при С3 и С5 сохраняются.

У спиртовых извлечений из исследуемых образцов максимум поглощения при добавлении  $AlCl_3 + HCl$  находится при 408–410 нм, совпадающий с максимумом поглощения рутина, поэтому расчёт содержания флавоноидов проводили в пересчёте на данный компонент.

Точную навеску сырья массой 1,0 г помещали в плоскодонную колбу и заливали 20 мл растворителя (70% этиловый спирт), присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут с момента закипания воды в бане. Полученное извлечение фильтровали в мерную колбу на 100 мл. Извлечение охлаждали и фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию остатка проводили ещё четыре раза порциями по 20 мл, собирая фильтрат в ту же мерную колбу на 100 мл. После охлаждения объём извлечения довели спиртом этиловым 70% до метки и перемешивали (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 25 мл отмеривали 5 мл раствора А, прибавляли 5 мл 5% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 96%, 4 капли кислоты хлористоводородной 0,1 н, довели объём раствора спиртом этиловым 96% до метки и помещали в тёмное место. Через 40 минут измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне длин волн 350–450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 5 мл извлечения, 4 капель кислоты хлористоводородной 0,1 н и доведённый спиртом этиловым 96% до метки в колбе на 25 мл.

Параллельно измеряли оптическую плотность Государственного стандартного образца (ГСО) рутина, приготовленного по методике ГФ XI изд., т. 2, с. 323 «Трава зверобоя» [4].



Полученные УФ-спектры всех четырёх образцов приведены на рис. 1, 2, 3, 4.

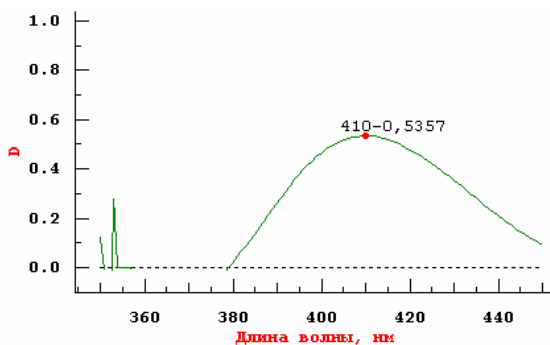


Рис. 1. УФ-спектр поглощения суммы флавоноидов рябины сорта «Алая крупная»

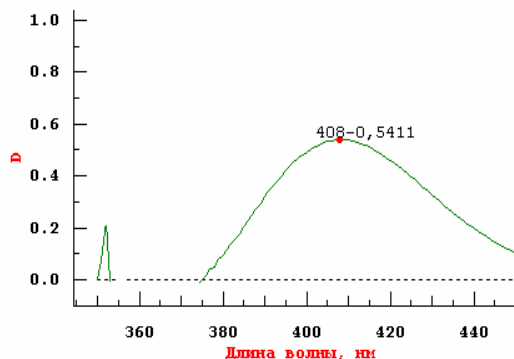


Рис. 2. УФ-спектр поглощения суммы флавоноидов рябины сорта «Красная из Мичуринска»

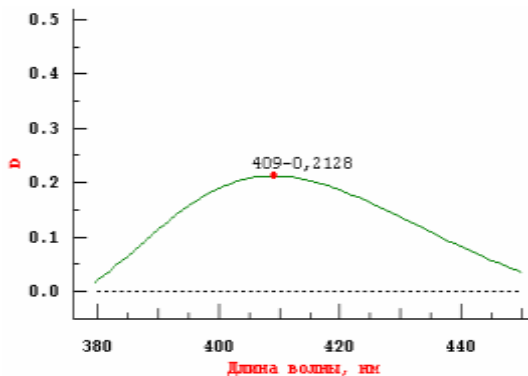


Рис. 3. УФ-спектр поглощения суммы флавоноидов рябины сорта «Сорбинка»

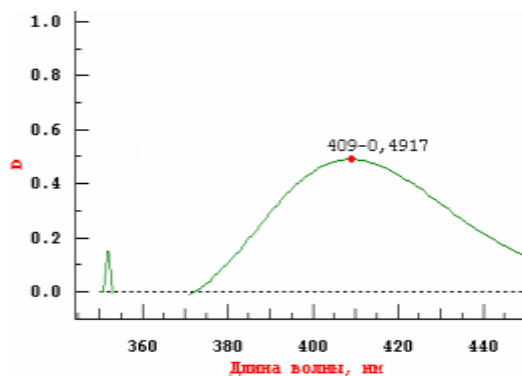


Рис. 4. УФ-спектр поглощения суммы флавоноидов рябины сорта «Титан»

Расчёт количественного содержания суммы флавоноидов для каждого образца проводили по формуле 1 :

$$X = \frac{A_x \times C_{ct} \times W \times 100}{A_{ct} \times m \times V} \times 100\%, \quad (1)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $C_{ct}$  – концентрация стандартного раствора;  $W$  – разведение;  $A_{ct}$  – оптическая плотность стандартного раствора;  $m$  – масса навески;  $V$  – объем аликвоты.

Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Результаты спектрофотометрического определения флавоноидов в различных сортах рябины обыкновенной**

Сорт рябины обыкновенной	Суммарное содержание флавоноидов, %
Алая крупная	0,41±0,036
Красная из Мичуринска	0,42±0,015
Сорбинка	0,16±0,008
Титан	0,38±0,0024



Для изучения качественного содержания антоцианов плодов рябины навеску сырья массой 20 г помещали в плоскодонную колбу и заливали 200 мл растворителя (96% этиловый спирт с 1% содержанием хлористоводородной кислоты). Затем содержимое колбы отфильтровывали и полученный экстракт упаривали под вакуумом на водяной бане. Далее упаренный экстракт смешивали с порошком талька, избирательно сорбирующим антоцианы. Суспензию этой смеси переносили на воронку Бюхнера и сначала элюировали дистиллированной водой, отделяя примеси, а затем подкисленным этанолом элюировали антоцианы, после чего фракцию, содержащую антоцианы, упаривали. Таким образом мы получили обогащённый антоциановый комплекс, свободный от прочих веществ. Чистоту полученной фракции подтверждали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» в системе этилацетат – ледяная уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (100:10:10:26). Полученная хроматограмма представлена на рис. 5.



Рис. 5. Хроматограмма антоцианов рябины

На хроматограмме наблюдалось одно пятно, что свидетельствует о наличии в сумме одного антоциана. Идентификацию данного компонента осуществляли с помощью масс-спектрометрии. Существенное отличие масс-спектрометрии от других аналитических физико-химических методов состоит в том, что оптические, рентгеновские и некоторые другие методы детектируют излучение или поглощение энергии молекулами или атомами, а масс-спектрометрия непосредственно детектирует сами частицы вещества.

Детекцию масс-спектра проводили на приборе масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics – вакуумного прибора, который использует физические законы движения заряженных частиц в магнитных и электрических полях с помощью ионизации лазером.

Пробу полученной суммы наносили на мишень «MTP 384 target plate matt steel T F», высушивали и сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали  $\alpha$ -цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex Analis». В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом  $m/z = 287,316$ , соответствующий пику агликона – цианидина, и менее интенсивный пик иона  $m/z = 449,214$ , отвечающий пику его гликозида (рис. 6).

Таким образом, при помощи масс-спектрометрического метода анализа мы определили, что основным антоцианом в плодах рябины обыкновенной сорта Красная из Мичуринска является цианидин-3-глюкозид с молекулярной массой 287,25 г/моль.

Количественное определение антоцианов в исследуемых образцах проводили по собственному характерному поглощению антоцианов, находящемуся в диапазоне длин волн  $\lambda = 490-550$  нм. Для этого навеску сырья массой 1,0 г помещали в плоскодонную колбу и заливали 20 мл растворителя – 1% раствором кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 50%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут с момента закипания воды в бане. Полученное извлечение фильтровали в мерную колбу на 100 мл. Извлечение охлаждали и фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию остатка проводили



ещё четыре раза порциями по 20 мл, собирая фильтрат в ту же мерную колбу на 100 мл. После охлаждения объём извлечения довели экстрагентом до метки и перемешивали.

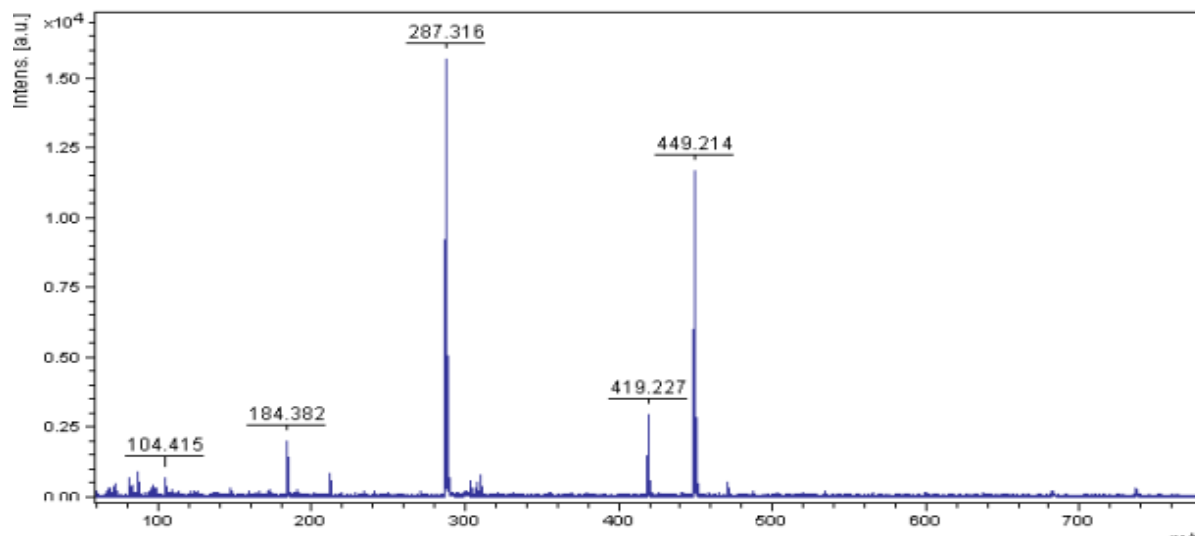


Рис. 6. Масс-спектр цианидина-3-глюкозида

Полученное извлечение фотометрировали на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне длин волн  $\lambda = 400-600$  нм, в качестве раствора сравнения использовали 1% раствор кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 50%. Полученные УФ-спектры испытуемых образцов представлены на рис. 7, 8, 9, 10.

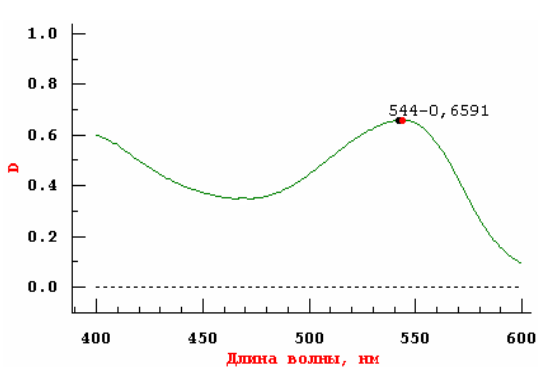


Рис. 7. УФ-спектр антоцианов рябины сорта «Красная из Мичуринска»

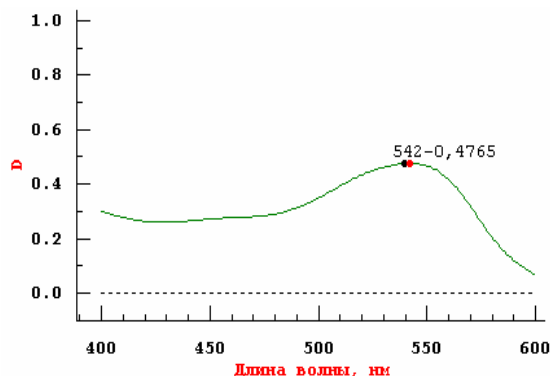


Рис. 8. УФ-спектр антоцианов сорта «Сорбинка»

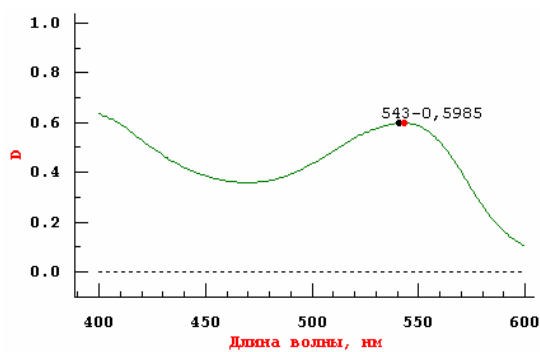


Рис. 9. УФ-спектр антоцианов рябины сорта «Титан»

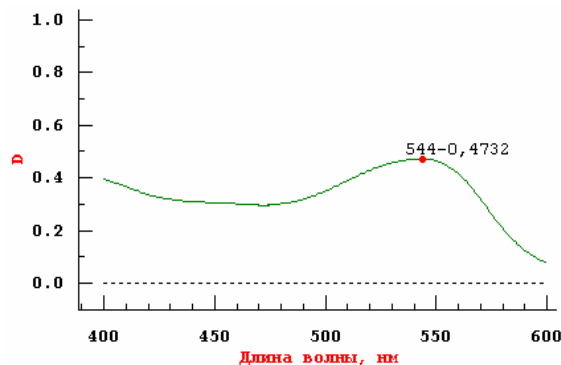


Рис. 10. УФ-спектр антоцианов рябины сорта «Алая крупная»



Количественное содержание суммы антоцианов для каждого сорта рассчитывали по формуле 2:

$$X = \frac{D \times 100 \times 25}{E \times a \times 10} \times 100\% \quad (2),$$

где D – оптическая плотность исследуемого раствора; E – молярный коэффициент поглощения цианидина-3-глюкозида; a – масса навески; 100, 25, 10 – разведение.

При расчетах мы использовали E = 453 нм, это значение коэффициента для цианидин-3-глюкозида.

Данные анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты спектрофотометрического определения антоцианов  
в различных сортах рябины обыкновенной**

Сорт рябины обыкновенной	Суммарное содержание антоцианов, %
Алая крупная	1,04
Красная из Мичуринска	1,45
Сорбинка	1,05
Титан	1,32

Таким образом, исходя из результатов фитохимического анализа сырья всех четырёх сортов, можно сделать вывод о том, что для получения натурального коллоранта необходимо использовать плоды сорта «Красная из Мичуринска», так как суммарное содержание флавоноидов и антоцианов выше, чем у всех остальных сортов.

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., государственный контракт №П425 от 12.05.2010 г.*

**Литература**

1. Акопов, И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение: Справочник / И.Э. Акопов. – Ташкент, 2007. – 452 с.
2. Бондаренко, О.Л. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие флавоноиды, кумарины, хромоны: дис. ... канд. фарм. наук / О.Л. Бондаренко. – Харьков. – 1990. – 195 с.
3. Гавриленко, А.В. Биохимия и физиология витаминов / А.В. Гавриленко. – М.: Медицина, 1999. – 126 с.
4. Государственная фармакопея XI издания. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё. – М.: Медицина, 1996. – 398 с.

**CHEMICAL STUDY OF BIO ACTIVE POLYPHENOLS OF SOME VARIETIES  
OF MOUNTAIN ASH – SORBUS AUCUPARIA**

**D.I. Pisarev  
O.O. Novikov  
V.N. Sorokopudov  
M.A. Khalikova  
E.T. Zhilyakova  
O.V. Ogneva**

*Belgorod State University*

*e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru*

The article presents data on the chemical study of the fruits of some varieties of mountain ash, as a promising source of biologically active polyphenols – anthocyanins. Anthocyanins – natural dyes, which has high antiradical activity. In chemical studies by mass spectrometry, thin layer chromatography and ultraviolet spectrophotometry in the fruits of mountain ash later found cyanidin glycosides. In conducting the quantitative determination of the amount of anthocyanins and flavonoids were able to identify the most promising varieties of ash – Red Michurinsk of the "content of anthocyanins which was  $1,45 \pm 0,008\%$ , and flavonoids  $0,42 \pm 0,015\%$ .

Key words: mountain ash, anthocyanins, flavonoids, cyanidin, mass spectrometry, ultraviolet spectrophotometry, thin layer chromatography.





## РАЗРАБОТКА И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКТАЛЬНОЙ ПРОТИВОГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ МАЗИ С ФИТОКОМПОЗИЦИЕЙ

**М.А. Барсегян<sup>1</sup>**  
**С.Б. Евсеева<sup>2</sup>**  
**З.Ф. Степанова<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

<sup>2)</sup> *ООО «Сигмабиосинтез»*

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

В статье приведены данные контент-анализа ректальных мазей, свидетельствующие о целесообразности разработки состава на базе фитокомпонентов, обладающих антисептическим, вентонизирующим, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Обоснован состав эмульсионной мази с комплексным экстрактом календулы, мяты перечной и гаммелиса, содержащий в качестве основы гель карбопола.

Ключевые слова: ректальная мазь, комплексный экстракт, календула, мята перечная, гаммелис, геморрой.

Геморрой все еще остается одним из самых распространенных заболеваний: им страдает 10% населения планеты. Его распространенность достаточно высока и составляет 118-120 человек на 1000 взрослого населения, а удельный вес в структуре колопроктологических заболеваний – от 43 до 41%.

Показанием для консервативного лечения являются начальные стадии хронического геморроя и острое течение заболевания. Этот вид терапии складывается из общего и местного лечения, являющегося одним из основных направлений лечения больных хроническим геморроем. Однако наличие побочных действий применяемых препаратов определяет поиск новых, эффективных природных средств.

Целью наших исследований была разработка ректальной мази с фитокомпонентами.

Методы исследования: для оценки ассортимента и состава имеющихся на фармацевтическом рынке ректальных мазей для лечения геморроя использован метод контент-анализа. Для выбора оптимальной мазевой основы применялись технологические методы: термостабильность определяли методом замораживания и оттаивания. Определение термостабильности составов № 1-7 проводили, выдерживая одну серию в термостате в течение 24 часов при температуре +37°C, другую – замораживая до -20°C, затем оттаивая. Биодоступность определяли методом диффузии в гель (индикатор – хлорид железа III), осмотическую активность – методом диализа.

На первом этапе нами был проведен контент-анализ ассортимента ректальных мазей на российском фармацевтическом рынке [3]. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Ассортимент ректальных мазей**

Наименование	Состав	
	Действующие вещества	Основа
1	2	3
Гаммелис мазь, Россия, МФФ	настойка гаммелиса Д1	вазелин
Ауробин мазь, Венгрия	преднизолон капронат, лидокаин гидрохлорид, D-пантенол, триклозан	
Безорнил мазь, Китай	каламин, борнеол, искусственный безоар, жемчуг, янтарь, искусственный мускус	ланолин, вазелин, натрия тетраборат
Геморрон мазь, Канада	масло печени акулы, фенилэфрин	вазелин, вазелиновое масло
Прокто-гливенол мазь, Швейцария	трибенозид, лидокаин	парафин легкий жидкий, сорбитан сесквиолеат, сорбитол 70%, вода очищенная, изопропилпальмитат, поликос, ланолин



Окончание табл. 1

1	2	3
Проктозан мазь, Германия	буфексамак, висмута субгаллат, титана диоксид, лидокаина гидрохлорид моногидрат	воск шерстяной, парафин жидкий легкий, поликос, изопропила пальмитат, сорбитана сесквиолеат, сорбитол, вода очищенная
Ультрапрокт мазь, Германия	флуокортолона гексонат, флуокортолона пивалат, цинхокаина гидрохлорид	2-октилдодеканол, касторовое масло, касторовое масло гидрированное, макрогол-400-монорицинолеат, отдушка
Постеризан мазь, Германия	инактивированные клетки кишечной палочки	ланолин, вазелин, фенол
Гепароид Лечива, Чехия	гепариноид	жидкий парафин, твёрдый парафин, цетилстеарилалкоголь, стеарин, белый воск, моноглицерид сатура лонга, алкоголь, пропиленгликоль, троламин, метилпарабен, пропилпарабен, вода, ароматизатор
Эскулюс, Россия МФФ	настойка «эскулюс»	вазелин
Гепатромбин, Словения	гепарин, преднизолон, полидоканол	парафин твердый, парафин вязкий, ланолин безводный, кремния диоксид
Релиф, США	масло печени акулы, фенилэфрина гидрохлорид	масло минеральное, вазелин, воск, кислота бензойная, ВНА, масло кукурузное, глицерин, ланолин, спирт ланолиновый, метилпарабен, парафин, пропилпарабен, масло тимьяновое, токоферол, вода

Как следует из данных табл. 1, препараты представлены практически всеми фармакологическими группами средств, применяемых для консервативного лечения геморроя. Это венотонизирующие средства – биофлавоноиды, входящие в состав ректальных мазей прокто-гливенол, эскулюс, «гамамелис». В состав мазей гепароид лечива, гепатромбин входят антикоагулянты гепарин и гепариноиды. Представлены в составах и противовоспалительные средства – буфексамак, гидрокортизон, преднизолон, флуоцинолон ацетонид, например, препараты ультрапрокт, ауробин, гепатромбин. Местные анестетики – цинхокаин, лидокаин, тримекаин – наряду с противовоспалительными средствами входят в лекарственные препараты проктозан, гливенол, ауробин и др. Иммуностимуляторы – препараты кишечной палочки – входят в ректальную мазь постеризан.

В составе мазей представлены также компоненты, оказывающие антисептическое, вяжущее и подсушивающее действие (соединения висмута, титана, цинка, этазол натрия, триклозан). Кроме того, из таблицы видно, что применяются и ранозаживляющие средства – Д-пантенол, масло печени акулы, метилурацил, масло облепихи.

Мази с фитоконпонентами содержат, как следует из данных табл. 1, препараты следующего лекарственного растительного сырья: семян каштана конского, плодов облепихи, листьев гамамелиса, цветков календулы, корневищ аира болотного.

Что касается основ, очевидно, что используются жировые и эмульсионные основы типа масло в воде. Однако в литературе описаны ректальные мази и на гидрофильных основах (полиэтиленгликоли, гели метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы) [2].

Нами были приготовлены образцы мазей на гидрофильных и эмульсионных основах с комплексным экстрактом, содержащим гамамелис, мяту перечную и календулу. Выбор фитоконпонентов обусловлен составом и их фармакологической активностью: лекарственные препараты календулы благодаря наличию каротиноидов и флавоноидов оказывают противовоспалительное действие, экстракты гамамелиса, содержащие флавоноиды и дубильные вещества, обладают антимикробным, вяжущим и венотонизирующим действием, препараты мяты перечной используются как спазмолитические и противовоспалительные средства [3].

Содержание экстракта рассчитывали исходя из состава имеющихся зарегистрированных и запатентованных средств – свечей для лечения геморроя с фитопрепара-



тами: с настойкой гамamelиса 1:5 (Д1) и календулы гомеопатической Д1. Исходя из этого, содержание экстракта на 100 г мази должно составлять 3,5 г. Составы представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Составы ректальных мазей с комплексным экстрактом**

Наименование веществ	Состав, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Экстракт комплексный	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Вазелин							60,0
Карбопол		1,0					
МЦ			3,0			3,0	
Натрий-КМЦ	2,0			2,0			
ПВС							
Вазелиновое масло				4,0	4,0	4,0	
Масло какао					4,0		
Парафин				3,0			
Глицерин	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
Т-2				6,0		4,0	10,0
Глицерил моностеарат					5,0		
Нипагин:нипазол (2:1)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Вода	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	30,0

Далее были проведены исследования по изучению термостабильности мазей. Эмульсионный состав на основе натрий-КМЦ оказался нестабилен при замораживании-оттаивании и был исключен из дальнейших исследований.

Далее была исследована биодоступность разработанных образцов с помощью традиционной методики диффузии в гель (индикатор – 3% раствор хлорида железа (III)). Степень высвобождения препарата из лекарственной формы оценивали по диаметру окрашенной зоны (синяя окраска). Результаты представлены на рисунке.

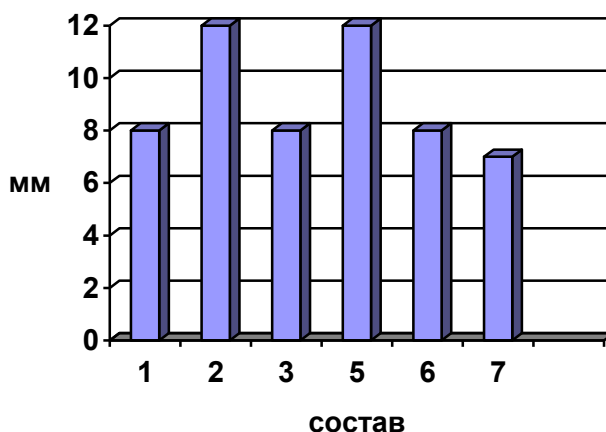


Рис. Результаты высвобождения полифенольных веществ из мазей

Как видно из рисунка, образцы геля и эмульсионной мази на основе карбопола обладают одинаковой биодоступностью. Для снятия воспаления и отека имеет значения такой технологический параметр как осмотическая активность. Осмотическую активность определяли методом диализа по Кривчинскому [1]. Осмотическая активность образца геля составила 570% через 24 часа, а эмульсионного состава 790%, поэтому последний был выбран как оптимальный.

Таким образом, разработан состав ректальной мази с экстрактом календулы, мяты и гамamelиса на эмульсионной основе, содержащий гель карбопола, вазелиновое масло и масло какао и эмульгатор базовый (глицерил моностеарат).



### Литература

1. Гунько, В.А. Изучение осмотической активности некоторых мазевых основ / В.А. Гунько, А.А. Гунько, Н.М. Мушенко // Хим.-фармац. журн. – 1982. – Т.16, №3. – С. 89-91.
2. Чуешов, В.И. Промышленная технология лекарств: учебник : в 2 т. Т. 2 / В.И. Чуешов [и др.]. – Х.: МТК – Книга : Изд-во НФАУ, 2002. – 716 с.
3. Электронная версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. Электрон. дан. – М., 2010. – Web: <http://www.drugreg.ru>. – Загл. с экрана.

## THE DEVELOPMENT AND TECHNOLOGICAL RESEARCH OF RECTAL OINTMENT WITH COMPLEX HERBAL EXTRACT

**M.A. Barsegyan**  
**S. B. Yevseyeva**  
**E. Ph. Stepanova**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

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

The results of content-analysis of rectal ointments in this article are represented. The results of technological research of rectal ointment with complex herbal extract with gamamelis, calendula and menthe are represented. Reguested to formulate herbal remedies – on the basis of complex extract with wound healving activity, antibacterial, venotonic and spasmolitic activity.

Key words: rectal ointments, extract, gamamelis, calendula and menthe.



## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КОМПОЗИЦИИ СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ХЛОРОФИЛЛИПТА

**З.Д. Хаджиева<sup>1</sup>**  
**И.Н. Зилфикаров<sup>2</sup>**  
**И.С. Крахмалев<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

<sup>2)</sup> *ЗАО «ВиФитех», г.Оболensk*

*e-mail: nachricht2008@rambler.ru*

В статье изложены исследования по выбору оптимального состава вспомогательных веществ для получения стабильной композиции спрея на основе гидрофильного густого экстракта солодкового корня и липофильного густого экстракта хлорофиллипта. Приведен перечень использованных для стабилизации системы вспомогательных веществ и обоснован их выбор. По результатам исследований выбраны композиции вспомогательных веществ, проявляющие максимальную стабильность при хранении.

Ключевые слова: спрей, «Хлорофиллипта экстракт густой», «Солодкового корня экстракт густой», стабилизация состава, вспомогательные вещества.

Лечение дерматологических заболеваний проводится по общим принципам, используемым во всех разделах клинической медицины. Оно, как правило, должно быть комплексным и осуществляется в зависимости от клинической картины, этиологии и патогенеза заболевания. Используется общее и наружное лечение. Особое место в терапии кожных болезней занимает наружная терапия, что объясняется доступностью развивающихся в коже патологических процессов непосредственному воздействию лекарственных средств.

Целями наружной терапии являются:

1. Устранение непосредственной причины заболевания, а также развившихся в коже патологических изменений и связанных с ними субъективных ощущений;
2. Защита пораженных участков от внешних воздействий.

Нас заинтересовала возможность создания спрея противовоспалительного и ранозаживляющего действия на основе густых экстрактов хлорофиллипта и солодкового корня [1, 2].

Хлорофиллипта густой экстракт, полученный из высушенных листьев эвкалипта прутовидного, обладает антибактериальным действием в отношении стафилококков, устойчивых к антибиотикам, а также комплексно воздействует на патогенетический механизм воспаления.

Солодкового корня экстракт густой обладает выраженной противовоспалительной и противовирусной активностью, обусловленной глицирризиновой кислотой, входящей в его состав.

Использование спрея как лекарственной формы имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными лекарственными формами для наружного применения, поскольку позволяет упростить нанесение действующих веществ на пораженные участки кожи и обеспечивает высокую точность дозирования препарата [3].

Критическим моментом в технологии спрея явилась необходимость стабилизации гидрофобного экстракта хлорофиллипта в водной среде. В первую очередь было необходимо решить проблему выбора эмульгатора. С этой целью выбраны и исследованы следующие эмульгаторы, представленные в табл. 1.

В ходе предварительных исследований установлено, что стабильность системы постепенно возрастает с повышением концентрации эмульгатора и достигает максимальной стабильности при концентрации эмульгатора 3% от общей массы. При дальнейшем повышении концентрации свыше 3% повышения стабильности системы не происходило. Поэтому мы оценивали стабильность исследуемых композиций при концентрации эмульгатора, равной 3%.



Таблица 1

**Композиции, выбранные для определения оптимального эмульгатора**

Компонент	Композиция №					
	1	2	3	4	5	6
Густой экстракт хлорофиллипта	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Густой экстракт солодкового корня	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Твин-80	3.0					
Empilan KM 25 F		3.0				
Empocol			3.0			
Глицерина моностеарат				3.0		
Lanette D					3.0	
Лаурилсульфат Na						3.0
Вода очищенная	92.0	92.0	92.0	92.0	92.0	92.0

Наибольшая стабильность системы наблюдалась в композициях 1 и 2. При использовании в качестве эмульгатора Твин-80 компоненты композиции быстро эмульгировались, образуя гомогенную систему темно-зеленого цвета. При хранении в течение суток наблюдалось выпадение осадка. При встряхивании система восстанавливалась.

Композиция 2 также представляла собой гомогенную систему темно-зеленого цвета, но при хранении в течение суток количество образовавшегося осадка было больше, чем в композиции 1, и восстановление системы требовало больших усилий при встряхивании.

При использовании эмульгаторов в композициях 3, 4, 5 и 6 не удалось получить гомогенную систему. В композициях 3 и 5 наблюдался кремаж (расслоение на концентрированную эмульсию и раствор поверхностно активных веществ (ПАВ) в воде) полученных эмульсий. Эмульгаторы композиций 4 и 6 недостаточно полно эмульгировали хлорофиллипта экстракт густой, в результате чего наблюдалось образование крупного плотного осадка.

Таким образом, для дальнейшего изучения нами была выбрана композиция на основе Твин-80, так как она обеспечивала наибольшую стабильность при хранении.

Поскольку применение одного эмульгатора не позволяет достичь необходимой стабильности системы, возникает необходимость подбора дополнительных вспомогательных веществ.

На основе анализа литературных данных для дальнейших исследований нами были отобраны составы композиций, приведенные в табл. 2.

Таблица 2

**Композиции вспомогательных веществ**

Компонент	Композиция №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хлорофиллипта экстракт густой	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Солодкового корня экстракт густой	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Твин-80	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ПВП		10.0			10.0				
ПЭО-400					10.0	30.0	40.0	50.0	60.0
1,2-пропилен гликоль			5.0						
Аквасорб				2.0					
Карбопол	1.0								
Вода очищенная	до 100.0	до 100.0	до 100.0	до 100.0	до 100.0	до 100.0	до 100.0	до 100.0	до 100.0

Композиция 1 выполнена на основе 1% геля карбопола. Карбопол является редкосшитым сополимером акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов (например, аллилового эфира пентаэритрита). Применение гелей карбопола в дерматологии на протяжении нескольких десятилетий показало, что этот сополимер



не оказывает на кожу сенсibiliзирующего и раздражающего действия даже у лиц, склонных к аллергическим реакциям [4]. Применение гелей полимеров в медицине обусловлено тем, что они обеспечивают пролонгированный эффект, более полно и равномерно высвобождают лекарственные вещества, поглощают кожные экскреторные продукты, хорошо распределяются по слизистым и кожной поверхности [5].

Композиция 2 включает также поливинилпирролидон (ПВП), поскольку основными достоинствами этого полимера являются: возможность стабилизировать суспензии и эмульсии, хорошая растворимость в воде и ряде органических соединений, гидрофильность, способность легко образовывать растворимые комплексы с органическими соединениями. Полимеры ПВП в малых количествах не оказывают токсического действия на организм и способны связывать продукты распада белков [4].

Композиция 3 была изготовлена с использованием в качестве вспомогательного вещества 1,2-пропиленгликоля, применяющегося в качестве стабилизатора в суспензиях и эмульсиях, а также способного улучшать проницаемость кожных покровов, создавая каналы, обеспечивающее быстрое проникновение действующих веществ.

Для композиции 4 в качестве дополнительного вспомогательного вещества был выбран полимер Аквасоб, являющийся метиловым эфиром целлюлозы. Метил целлюлоза (МЦ) устойчива к действию различных химических реагентов, нетоксична, физиологически инертна, растворы её при высыхании образуют прозрачную, бесцветную, высокопрочную пленку без цвета и запаха, способную предохранять раневую поверхность от загрязнения и поражения патогенными микроорганизмами. Водные растворы МЦ обладают большой сорбционной, эмульгирующей, диспергирующей, смачивающей и адгезионной способностью [4].

Композиции с 5 по 9 выполнены с использованием полиэтиленоксидов. Полиэтиленоксиды (ПЭО) хорошо растворимы в воде и малочувствительны к изменениям рН в широком интервале, устойчивы к воздействию высоких температур, стабильны при хранении [1]. Кроме того, ПЭО обладают крайне малой токсичностью. Также они легко растворяют многие гидрофильные и гидрофобные лекарственные вещества, легко наносятся на кожу, равномерно распределяясь на ней, не препятствуют газообмену и не нарушают деятельность желез, сохраняют однородность после поглощения секретов кожи или слизистой оболочки. ПЭО-основы без добавления лекарственных веществ могут использоваться для лечения ран [4]. Такие основы обладают некоторым бактериостатическим действием в отношении стафилококковой и стрептококковой микрофлоры, а также осмотической активностью, которая благоприятно сказывается при обработке ран. В присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антибиотиков, сульфаниламидов, антисептиков. ПЭО-основы обезвоживают микробную клетку, резко снижая ее биологическую активность, и ослабляют патогенные вирусные свойства микробного возбудителя.

В композицию 5 помимо ПЭО был введен ПВП, поскольку при смешивании гидрофильных ПЭО-основ с эмульгаторами и с добавкой гидрофильного компонента образуются адсорбционные ПЭО-основы.

Анализ экспериментальных данных показал, что применение всех отобранных нами вспомогательных веществ приводило к повышению стабильности композиций спрея по сравнению с композицией, основанной только на применении эмульгаторов. Однако при применении в качестве вспомогательных веществ ПВП, 1,2-пропиленгликоля и Аквасорба было отмечено образование при хранении небольшого количества осадка, что не позволило отобрать их для дальнейших исследований. Композиции на основе 1% геля карбопола проявили высокую стабильность, образования осадков при хранении не наблюдалось, но от дальнейшего исследования этой композиции было решено отказаться из-за высокой вязкости системы, что помешало бы извлечению композиции из упаковки спрея. Применение ПВП совместно с ПЭО не дало желаемого результата, и в композиции 5 также наблюдалось расслоение системы при хранении. Композиции с 6 по 9, изготовленные на основе ПЭО-400, показали высокую стабильность, расслоения жидкости не наблюдалось. При этом вязкость полученной композиции позволяет легко извлекать ее из упаковки спрея при помощи мик-



ронасосов. Это позволило отобрать композиции с 6 по 9 в качестве модельных для проведения дальнейших исследований.

### Литература

1. Алюшин, М.Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / М.Т. Алюшин, А.И. Артемьев, Ю.Г. Тракман. – М.: Медицина, 1974. – 153 с.
2. Белоусова, Т.А. Современные принципы наружной терапии воспалительных дерматозов / Т.А. Белоусова // Российский медицинский журнал. – 2008. – №8.
3. Губин, М.М. Новая лекарственная форма – спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства / М.М. Губин // Мед. Бизнес. Фармац. Технология и упаковка. – 2008. – №11. – С. 76-78.
4. Полимеры в фармации / под ред. А.И. Тенцовой, М.Т. Алюшина. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
5. Современная наружная терапия дерматозов / под ред. Н.Г. Короткого. – Тверь: Губернская медицина, 2001.
6. Технология мягких лекарственных форм: учеб. пособие / Л.Г. Марченко, под ред. проф. Л.Г. Марченко. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 174 с.

## SELECTION OF THE OPTIMUM COMPOSITION OF THE SPRAY ON THE BASIS THICK EXTRACT HLOROFILLIPTA AND LIQUORICE

**Z.D. Khadzhieva<sup>1</sup>**  
**I.N. Zilfikarov<sup>2</sup>**  
**I.S. Krakhmalev<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

<sup>2)</sup> *Ltd. Vifitech, Obolensk*

*e-mail: nachricht2008@rambler.ru*

The paper describes research on the choice of the optimal composition of excipients to produce a stable composition of spray on the basis of a hydrophilic extract of licorice root and a thick lipophilic extract thick hlorofillipte. Is a list used to stabilize the system of auxiliary substances and justify their choice. The results of studies selected the composition of excipients, to exercise maximum storage stability.

Key words: spray, thick extract of hlorofillipte, licorice thick extract, stabilized composition, adjuvants.





УДК 681.3.06: 632.939

## ЭЛЕКТРОННАЯ БАЗА ДАННЫХ ПО ДИКОРАСТУЩИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТЕНИЯМ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

**Н.Н. Нетребенко**  
**В.Н. Сорокопудов**  
**О.А. Сорокопудова**  
**С.А. Бакшутев**  
**О.В. Огнева**  
**Е.В. Гаврищенко**

На основе обработки списка растений Белгородской области разработана база данных по лекарственным растениям Белгородской области. Выявлено 712 видов лекарственных растений из 100 семейств. Дана полная характеристика каждого растения и указано применение в научной и народной медицине (для нефармакопейных видов).

*Белгородский государственный университет*

Ключевые слова: база данных, лекарственные растения.

*e-mail: netrebenko@bsu.edu.ru*

**Введение.** В настоящее время из 100 тысяч лекарственных средств, применяемых в мировой практике, препараты растительного происхождения составляют свыше 30%. В нашей стране из общего количества лекарственных средств препараты из растений составляют около 40%. Согласно статистике, до 20–60% врачебных назначений в разных странах составляют препараты растительного происхождения. При этом, для лечения ряда заболеваний, например, сердечно-сосудистых, многие растительные средства являются незаменимыми: именно растения до сих пор являются важнейшим источником для получения сердечных гликозидов.

В настоящее время пришло понимание, что лекарственные растения имеют огромное значение и их не могут полностью заменить синтетические лекарственные препараты.

Известно, что на территории бывшего СССР произрастает почти 20 тысяч видов высших растений, из которых около 2 тысяч применяется (или применялось в недалеком прошлом) в традиционной медицине. В то же время в Государственном реестре лекарственных средств присутствует не более 300 видов и примерно 700 фармацевтических препаратов из растительного сырья.

Одна из важнейших проблем, стоящих сегодня перед человечеством, – обеспечение рационального использования и охраны растительных ресурсов. В результате мелиоративных работ, отторжения больших площадей земель под строительство населенных пунктов и прокладку дорог, введения их в земельный фонд сельскохозяйственных предприятий ресурсы лекарственных дикорастущих растений в последнее десятилетие значительно истощились. Сырьевую базу лекарственных растений составляет фонд сырья, заготавливаемый из дикорастущих растений и собранный за счет культивируемых лекарственных растений. Рациональное использование растительных ресурсов, а также их охрана имеют большое значение для жизнедеятельности человека.

Почти все виды лекарственных растений отличаются довольно низкой регенерационной способностью. Их надземная часть восстанавливается в среднем за 3–8 лет, корневища и корни возобновляются за 15–30 лет. Это вызывает необходимость, во-первых, чрезвычайно бережно относиться к запасам этих видов и, во-вторых, использовать в качестве сырья вместо корневищ и корней надземную часть растений, что, в конечном счете, способствует сохранению запасов вида в природе и сокращает сроки самовосстановления его популяций.

Проблема сохранения генетического разнообразия растений постепенно перерастает в глобальную, одну из наиболее приоритетных для жизнеобеспечения человека. Это обуславливается резким увеличением народонаселения планеты, интенсивным процессом урбанизации общества, опустыниванием, объединением земельных угодий и пастбищ, генетической эрозией [1].



Исчезновение ряда видов растений связано с хозяйственной деятельностью человека, другие виды становятся редкими в результате изменений в окружающей среде. Некоторые виды растений, особенно с высокими декоративными свойствами, лекарственными, пищевыми качествами, исчезают из-за чрезмерного их изъятия из природных местообитаний. Сохранение богатств природной флоры путем культивирования растений приобретает все более важное значение для охраны биологического разнообразия.

Необходимо выявить среди дикорастущей флоры те виды, которые обладают комплексом БАВ и могут обладать фармакологическим действием и терапевтическим эффектом. Необходимо исследовать химический состав растения, динамику накопления важнейших биологически активных веществ, зависимость их качественного состава и количественного содержания от местонахождения и факторов среды. Выращивание в культуре лекарственных растений создает резервный фонд для восстановления утраченных ресурсов исчезающих видов редких растений. Нами ранее были созданы базы данных по культивируемым плодовым и ягодным растениям Сибири [2, 3], которые имеют большой успех среди населения и специалистов.

Вот почему в настоящее время появилась острая необходимость в создании базы данных лекарственных растений Белгородской области.

**Материал и методика исследований.** Данные о лекарственных растениях и содержащихся в них веществах хранятся в формате PDF приложения Adobe Acrobat 8.0, которая 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 растения, а в соответствующем поле расположены характеристики.

**Результаты исследований.** Созданная компьютерная научно-учебная БД «Лекарственные растения Белгородской области» содержит полный систематический список видов сосудистых растений флоры Белгородской области, который состоит из 712 видов (рисунок).

Section	Page
Foreword	19
<b>Part I Aceraceae Juss. – Кленовые</b>	<b>21</b>
1 Acer glabrum Maxim. – Клен глянцевый, или лещинный	21
2 Acer platanoides L. – Клен остролистный, или платановидный	23
<b>Part II Adoxaceae Trautv. – Адоксовые</b>	<b>27</b>
1 Adoxa moschatellina L. – Адокса мушкетерная	27
<b>Part III Alismataceae Vent. – Частуховые</b>	<b>30</b>
1 Alisma plantago-aquatica L. – Частуха подорожниковая	38
2 Sagittaria sagittifolia L. – Стрелолист обыкновенный	32
<b>Part IV Amaranthaceae Juss. – Амарантовые</b>	<b>35</b>
1 Amaranthus albus L. – Шершень белый, Амарант	35
2 Amaranthus biocolor S. Wats. – Шершень минорноцветный	36
3 Amaranthus liliifolius L. (Amaranthus liliifolius L.) – Шершень лилиевый	38
4 Amaranthus caudatus L. – Шершень хвостатый	46
5 Amaranthus retrofractus L. – Шершень каздалотропанчатый (обыкновенный)	42
<b>Part V Anacardiaceae Lindl. – Сумаховые</b>	<b>47</b>
1 Cotinus coggygria Scop. – Сумаха обыкновенная (С. клещевина)	47
<b>Part VI Apiaceae Lindl. – Зонтичные (Umbelliferae Juss)</b>	<b>51</b>
1 Anegodium podagraceum L. – Смесь обыкновенная	52
2 Anethum graveolens L. – Укроп душистый	55
3 Angelica archangelica L. – Дудник лекарственный, или Дудник	68
4 Angelica palustris (Beck.) Hoffm. (Daucus palustris Beck.) – Дудник болотный	67
5 Angelica sylvestris L. – Дудник лесной	68
6 Anthriscus silvestris (L.) Hoffm. – Купальница лесной	73

Рис. Форма базы данных о лекарственных растениях

С помощью базы данных можно получить списки растений, содержащих интересующие пользователя вещества, такие как флавоноиды, кумарины и хромоны или



же полисахариды. Группу интересующих растений можно выбрать на главной странице – форме представленной базы. После выбора группы пользователю предоставляется удобный доступ к информации о каждом растении в отдельной форме. Справа отображается информация о растении, которое пользователь может выбрать из списка, находящегося с левой стороны формы.

Для каждого вида приводятся: систематическое положение (род, семейство), латинские и русские названия (включая синонимы), полное морфологическое описание вегетативных и репродуктивных органов (подземной части, стебля, листа, цветка, соцветия, плода, семени). В характеристику включены сведения по биологии, экологии и фенологии вида, о типичных местообитаниях, принадлежности к географическому элементу флоры, распространении на территории России. Для каждого вида растения указано его сырье, условия и время заготовки, химический состав, фармакологическое действие. Обязательной информацией являются показания к применению в научной медицине, а если растение не является фармакопейным, то указывается применение в народной медицине и несколько наиболее распространенных рецептов с включением данного растения. Описание вида дополняется цветными фотографиями растений.

Разработан интерфейс, обеспечивающий наглядность и упорядоченность предоставления информации, необходимой пользователю. Основные функции, реализованные в версии БД: экранный просмотр данных; поиск растений по названию, систематическому положению; сортировка растений по любому из названий; выборка растений по практическому значению, местообитанию, времени цветения и др.

Операция «Поиск» включает возможность поиска любой комбинации букв одновременно по всем полям. Например, можно найти все виды нужного вам рода или семейства, указав в соответствующем поле название данного рода или семейства (как латинское, так и русское).

**Выводы.** Предлагаемая база данных облегчит доступ к интересующей информации по лекарственным дикорастущим растениям Белгородской области специалистам любого уровня компьютерной подготовки, позволит во время практических занятий выполнять необходимые работы, которые способствуют полному усвоению учебного материала, а также овладеть знаниями и навыками работы с лекарственным растительным сырьем по курсу фармакогнозии.

С помощью базы данных пользователи могут освоить особенности анализа лекарственных растений различных регионов, провести полный таксономический и типологический анализ лекарственных растений и решить методологические проблемы по изучению растений.

*Работа выполнена в рамках реализации АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 годы)». Проект № 2.2.3.1/349 «Скриннинг видового разнообразия растений семейства Grossulariaceae Mill. Ботанического сада Белгородского государственного университета как методологическая основа создания адаптированного сортимента для условий Среднерусской возвышенности»).*

### Литература

1. 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.
2. 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 // Информационные технологии, информационные измерительные системы и приборы в исследовании сельскохозяйственных процессов : материалы регион. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2000. – С. 156-161.
3. Сорокопудов, В.Н. База данных по плодово-ягодным культурам – основа информационного обеспечения эффективного ведения садоводства Сибири / В.Н. Сорокопудов, С.Г. Де-



нисюк // 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.

## **ELECTRONIC DATABASE ON WILD-GROWING HERBS OF THE BELGOROD REGION**

**N.N. Netrobenko**  
**V.N. Sorokopudov**  
**O.A. Sorokopudova**  
**S.A. Bakshutov**  
**O.V. Ogneva**  
**E.V. Gavrjushenko**

*Belgorod State University*

*e-mail: netrebenko@bsu.edu.ru*

On the basis of processing of the list of plants of the Belgorod region the database on herbs of the Belgorod region is developed. 712 kinds of herbs from 100 families are revealed. The total characteristic of each plant is given and application in scientific and national medicine (except the kinds included in a pharmacopoeia) is specified.

Key words: database, herbs.



## ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО

**А.М.Темирбулатова<sup>1</sup>**

**Э.Ф. Степанова<sup>1</sup>**

**В.А. Садоян<sup>2</sup>**

**С.В. Ключков<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

<sup>2)</sup> *ЗАО «Маги-фарма», г. Москва*

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

Изучен качественный и количественный состав биологически активных веществ в листьях лимонника китайского. Определены товароведческие и технологические показатели. Разработана ресурсосберегающая технология жидкого экстракта и проведена оценка качества по содержанию флавоноидов и лигнанов.

Ключевые слова: листья лимонника китайского, ресурсосберегающая технология, флавоноиды, лигнаны, валидация.

Несмотря на то, что сведения о применении целебных свойств растений своими корнями уходят в древние времена, актуальность использования лекарственных растений в последние десятилетия значительно возросла. Это связано со многими преимуществами в использовании фитопрепаратов по сравнению с синтетическими лекарственными средствами [5]. К ним относятся: биологическое родство растительных средств и организма человека, малая токсичность и возможность длительного применения без существенных побочных эффектов, их комплексное воздействие на организм [1].

В связи с этим, важнейшей задачей, стоящей перед фармацевтической наукой, является создание лекарственных средств из лекарственного растительного сырья адаптогенного действия, роль которых в медицине и других областях человеческой деятельности значительна. Они стимулируют защитные силы организма, повышая его работоспособность и сопротивляемость к неблагоприятным внешним факторам [3].

Эффективное действие галеновых препаратов обусловлено всем комплексом находящихся в них биологически активных веществ, поскольку все эти вещества переходят в извлечение. Многолетняя практика их применения показывает, что галеновые препараты оказывают разностороннее физиологическое действие на организм человека, оптимизируя его работу в целом [2]. На протяжении многих лет в центре внимания исследователей находятся биологически активные вещества – флавоноиды, лигнаны, эфирные масла. Так, в народной медицине издавна используются плоды и семена лимонника китайского, которые применяются как общеукрепляющее, тонизирующее, адаптогенное средство. Возможное использование листьев лимонника китайского наряду с плодами представляет интерес с позиции ресурсосберегающей концепции [4].

Цель нашей работы – фитохимическое изучение листьев лимонника китайского (*Schizandra chinensis*), разработка технологии и норм качества жидкого экстракта из листьев лимонника китайского.

На первом этапе исследований проведен выбор оптимальной концентрации спирта этилового. В качестве объекта исследования было выбрано спиртовое извлечение на 96% спирте этиловом. Как показывают исследования по качественному составу сырья и извлечений из листьев лимонника китайского, в этих объектах постоянно присутствуют флавоноиды и комплекс лигнанов. Определение суммы флавоноидов проводили на спектрофотометре при длине волны 415 нм, а сумму лигнанов определяли с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны 350 нм. Данные представлены в табл. 1.



Таблица 1

**Результаты количественного определения флавоноидов и лигнанов  
в листьях лимонника китайского**

Серия №	Содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики	Содержание лигнанов, %	Метрологические характеристики
1	0,69	$S_x = 0,0105$ $E = 3,9$	2,07	$S_x = 0,0857$ $E = 4,3$
2	0,67	$S_x = 0,0155$ $E = 3,95$	2,00	$S_x = 0,0766$ $E = 3,6$
3	0,65	$S_x = 0,0137$ $E = 3,22$	2,10	$S_x = 0,0520$ $E = 2,8$

Линейность методики устанавливали при построении градуировочного графика (графика зависимости оптической плотности от объема аликвоты извлечения), представленного на рисунке.

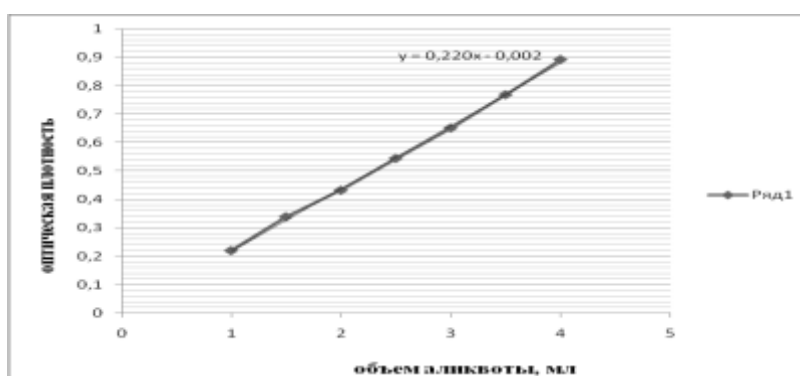


Рис. График зависимости оптической плотности от объема аликвоты спиртового извлечения из листьев лимонника китайского

Как следует из полученных данных, градуировочный график имеет линейный характер и может быть описан уравнением:  $y = 0,220x + 0,002$ . Коэффициент корреляции составил 0,9998, что свидетельствует о достаточно жесткой линейной зависимости оптической плотности от объема аликвоты извлечения, т.е. от концентрации.

Правильность методики определяли методом добавок. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты оценки правильности методики количественного определения  
суммы флавоноидов в сырье методом добавок**

Добавка рутина к 1 мл извлечения	Расчётное содержание в извлечении, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	Открываемость, R	Метрологические характеристики
0	276,0		-	$\bar{R} = 101,1$ $\varepsilon, \% = 2,18$ $RSD\% = 2,08$
100	376,0	367,6	97,76	
1000	476,0	488,5	102,63	
10000	576,0	572,3	99,35	
100000	676,0	690,1	102,05	
1000000	776,0	788,6	101,62	
10000000	876,0	903,9	103,19	

Как следует из табл. 2, данная методика позволяет получить достаточно точные результаты. Можно сделать вывод о практически полной сходимости полученных и вычисленных значений.

Таким образом, методика определения суммы флавоноидов в спиртовом извлечении из листьев лимонника китайского может быть признана валидной.

Следующий этап – разработка технологии жидкого экстракта лимонника китайского. На фармацевтических фабриках при производстве жидких экстрактов, независимо от типа лекарственного растительного сырья (цветки, листья, корни, кора, пло-



ды), используется реперколяция с завершенным циклом – противоточное экстрагирование в батарее из 3 диффузоров при соотношении фаз 1:1.

Фактором, влияющим на эффективность равновесного многоступенчатого противоточного способа экстрагирования, является число ступеней экстракции и соотношение объемов внешнего и внутреннего соков. Для теоретических расчетов эффективности экстрагирования были установлены товароведческие параметры: содержание экстрактивных веществ (экстрагент 96% спирт этиловый) 17,05%, влажность 8,25%; и технологические – коэффициент вытеснения сырья от 1,1 до 1,16 см<sup>3</sup>/г, коэффициент заполнения набухшего сырья от 1,78 до 1,89 см<sup>3</sup>/г, коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ от 0,89 до 0,88 см<sup>3</sup>/г, коэффициент поглощения сырья от 2,95 до 2,99 см<sup>3</sup>/г листьев лимонника китайского.

Повысить эффективность экстракции можно путем увеличения:

числа диффузоров в батарее, но при этом концентрация веществ в экстракте неоправданно возрастает;

объема внешнего сока, то есть коэффициента съема готовой продукции (соотношения фаз), но количество дополнительно извлеченных веществ не пропорционально увеличению объема внешнего сока, что является причиной снижения концентрации веществ в экстракте.

Метод расчета реперколяции с законченным циклом связывает математической зависимостью величину эффективности процесса экстрагирования с величиной соотношения внешнего, внутреннего соков и числом ступеней экстракции и позволяет подобрать оптимальные условия экстрагирования любого вида сырья. В расчетах используются технологические характеристики сырья, найденные экспериментальным путем.

Теоретический расчет поэтапным способом для батарей с числом диффузоров от 3 до 8 и различными значениями  $\eta$  позволил установить соответствующие им значения степени истощения сырья  $S$  в процентах.

Для оптимального проведения данного экстракционного процесса необходимо подобрать оптимальное число диффузоров и соотношение фаз, при котором концентрация сухих и фармакологически активных веществ остается на уровне требований НД.

При увеличении числа диффузоров эффективность экстракции возрастает и при  $n = 4$  достигает 72%. Прирост эффективности после  $n=4$  становится менее значительным. Учитывая возможности работы фармацевтической фабрики, целесообразно остановиться на батарее из четырех диффузоров.

Увеличение соотношения фаз («у») влияет на эффективность экстракции более существенно, чем увеличение числа диффузоров. Однако увеличение соотношения фаз может стать причиной снижения концентрации сухих веществ в экстракте (С%), поэтому необходимо вычислить предельно возможную концентрацию веществ в извлечении при изменении «у» от 1,0 до 2,0. Результаты исследований представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Зависимость эффективности экстракции и концентрации сухих веществ в экстракте лимонника китайского жидком от величины соотношения фаз**

У, см <sup>3</sup> /г	n= 3		n = 4	
	S, %	C, %	S, %	C, %
1,0	46,44	9,05	52,41	10,36
1,1	51,75	8,80	55,22	10,04
1,2	52,72	8,92	58,70	9,93
1,3	54,56	8,40	61,62	9,27
1,4	58,18	7,91	64,01	9,13
1,5	61,44	7,46	66,61	8,96
1,6	63,20	7,25	71,10	8,83
1,7	65,61	6,67	72,40	8,65
1,8	67,83	6,32	73,52	7,48
1,9	71,16	6,00	75,64	6,18
2,0	72,07	5,71	78,13	5,81



Анализ данных табл. 3 показывает, что при  $n=3$ ,  $y=1,0$  из сырья с содержанием экстрактивных веществ 17,05 можно получить экстракт с концентрацией сухих веществ 9,05%. При  $n=4$   $y=1,7$  теоретическая эффективность экстракции составляет 72,40%, а концентрация сухих веществ 8,65%. Увеличение соотношения фаз с 1:1 до 1:1,7 приводит к снижению концентрации сухих веществ на 2%.

Затем были проведены аналитические исследования полученного жидкого экстракта. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

#### Нормы качества для экстракта из листьев лимонника китайского жидкого

№	Показатель	Испытания	Нормы качества
1	Внешний вид	Темно-зеленая жидкость с характерным запахом спирта и слабым запахом лимона	Соответствует
2	Сухой остаток	По ГФ XI	Не менее 8,63%
3	Содержание спирта	По ГФ XI	Не менее 88%
4	Подлинность		
	Флавоноиды	Цианиновая проба	Красно-бурое окрашивание
	Лигнаны	Реакция с конц. $H_2SO_4$ в присутствии ацетона	Интенсивное желтое окрашивание
	Эфирное масло	По ГФ XI, вып. 1, с. 290	Маслянистые пятна
5	Количественное определение - $\Sigma$ флавоноидов - $\Sigma$ лигнанов	УЭФ-спектрофотометрия ФЭК	Не менее 0,55% Не менее 0,70%

Таким образом, проведены технологические исследования по разработке ресурсосберегающей технологии жидкого экстракта из листьев лимонника китайского, что свидетельствует о возможности использования данного экстракта в качестве адаптогенного средства.

#### Литература

1. Ботиров, Э.Х. Химическое исследование флавоноидов лекарственных и пищевых растений / Э.Х. Ботиров // Химия растительного сырья. – 2006. – 31. – С. 45-48.
2. К исследованию биологически активных лигнанов настойки и семян лимонника китайского / Е.Н. Жукович [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2007. Т.41. № 2 – С. 35-37.
3. Лекарственные растения тибетской медицины / Т.А. Асеева [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2005. – 370 с.
4. Лимонник китайский. Лекарственное растительное сырье и препараты / И.М. Муртазин [и др.]. – Краснодар: Луна, 2006. – 287 с.
5. Химия биологически активных природных соединений / под. ред. Н.К. Кочеткова, В.И. Бурлаковского. – М.: Мир, 2006. – 378 с.

## PHYTOCHEMICAL RESEARCH AND TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT OF LIQUID EXTRACT FROM THE LEAVES OF CHINESE MAGNOLIA VINE

**A.M. Temirbulatova<sup>1</sup>**

**E.F. Stepanova<sup>1</sup>**

**V.A. Sadoyan<sup>2</sup>**

**S.V. Klochkov<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy

<sup>2)</sup> «Magee-pharma», Moscow

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

Quantitative and qualitative composition of biologically active substances in the leaves Chinese magnolia was studied. Merchandising and technology indicators were developed. A resource-saving technology of a liquid extract and assess the quality of the content of flavonoids and lignans was developed in this article.

Key words: leaves Chinese magnolia, resource-saving technology, flavonoids, lignans, validation.





УДК 615.074,615.072

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ МАНЖЕТКИ ОБЫКНОВЕННОЙ *ALCHEMILLA VULGARIS* L.S.L.

**Ж.С. Лесовая**  
**Д.И. Писарев**  
**О.О. Новиков**  
**Т.А. Романова**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail:  
zhannalesovaya@yandex.ru*

В надземной части манжетки обыкновенной обнаружен богатый комплекс биологически активных веществ, среди которых преобладают фенольные соединения, а именно флавоноиды, которые, как известно, обладают широким спектром терапевтического эффекта. На основании этого в статье изложена методика оценки качества травы манжетки обыкновенной *Alchemilla vulgaris* L.S.L. по флавоноидам.

Ключевые слова: трава манжетки обыкновенной, флавоноиды, кверцетин, лютеолин-7-гликозид (цинарозид).

Оценку качества травы манжетки обыкновенной предложено проводить по содержанию флавоноидов. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов методом УФ-спектрофотометрии в пересчете на кверцетин и лютеолин-7-гликозид (цинарозид). Наличие данных флавоноидов подтверждено также хроматографически и методом масс-спектроскопии.

Изучены условия извлечения флавоноидов из сырья последовательной сменой этанола 96%, 70% и 40% концентрации. Соотношение сырья и общего объема экстрагента 1:100, время трехкратного извлечения на кипящей водяной бане 90 минут.

Для расчета суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин оптическую плотность измеряли по собственному поглощению спиртового извлечения травы манжетки обыкновенной после гидролиза при длине волны 370 нм. Расчет суммы флавоноидов проводили с использованием оптической плотности раствора стандартного образца кверцетина. Относительная ошибка предложенной методики 1,77%. Содержание флавоноидов в надземной части манжетки обыкновенной составляет 1,378%±0,03%.

Для расчета суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид измеряли оптическую плотность окрашенного комплекса, образующегося при взаимодействии с 5% спиртовым раствором алюминия хлорида, при длине волны 400 нм. Расчет суммы флавоноидов проводили с использованием теоретического значения удельного показателя поглощения государственного стандартного образца лютеолина-7-гликозида (цинарозида). Относительная ошибка предложенной методики 3,88%. Содержание флавоноидов в траве манжетки обыкновенной составляет 2,492%±0,06%.

**Введение.** Манжетка обыкновенная – многолетнее травянистое растение из семейства розоцветных (Rosaceae) с округло-сердцевидными мягко опушенными коротко пальчато-лопастными листьями, складчато сложенными до распускания.

Ареал манжетки чрезвычайно обширен и охватывает все районы Европы, Африки и Азии, она обычна во всех областях Средней России.

В научной медицине России манжетка обыкновенная в настоящее время не применяется по причине отсутствия нормативной документации на сырьё, хотя в народной медицине с успехом используется при широком спектре заболеваний, в первую очередь женской половой сферы [2].

Для введения растения в список официально используемых, в первую очередь необходима разработка объективных методов количественной оценки действующих биологически активных веществ. Экспериментально установлено, что основным действующим началом манжетки обыкновенной является полифенольный комплекс и в первую очередь флавоноиды.

**Целью** настоящего исследования является разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве манжетки обыкновенной с использованием метода УФ-спектрофотометрии.

**Экспериментальная часть.** В результате проведенных исследований нами было установлено, что максимум оптической плотности УФ-спектра собственного поглощения спиртового извлечения из травы манжетки после гидролиза совпадает с максимумом оптической плотности УФ-спектра раствора государственного стандартного образца кверцетина (рис. 1).

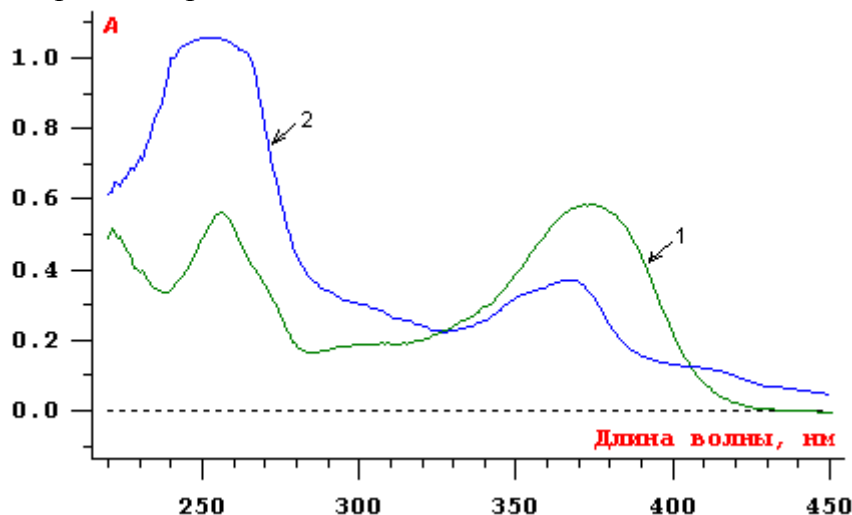


Рис. 1. УФ-спектры раствора ГСО кверцетина (1) и спиртового извлечения травы манжетки обыкновенной после гидролиза (2)

Для выбора оптимального режима экстрагирования травы манжетки обыкновенной нами сравнивались два метода экстракции:

- 1) с использованием этанола 70% концентрации (как наиболее универсального экстрагента для флавоноидов);
- 2) с последовательной сменой этанола 96%, 70% и 40% концентрации.

Расчеты показали, что при экстрагировании первым методом сумма флавоноидов в пересчете на кверцетин составила около 0,9%. Относительная погрешность единичного измерения – 2,68%.

При экстрагировании сырья вторым методом, с последовательной сменой спиртов различной концентрации, сумма флавоноидов в пересчете на кверцетин составила около 1,378%. Относительная погрешность единичного измерения – 1,77%.

Таким образом, наиболее оптимальным методом экстракции для травы манжетки оказался метод с последовательной сменой этанола 96%, 70% и 40% концентрации.

**Методика получения спиртового извлечения из травы манжетки обыкновенной (метод экстракции с последовательной сменой этанола 96%, 70% и 40% концентрации).** Точную навеску травы манжетки, измельченной до размера частиц 1-3 мм, около 1,0 г помещали в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляли 30 мл 96% этанола, колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут. Затем колбу охлаждали под струей воды до комнатной температуры и содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Затем указанным выше способом экстракцию повторяли поочередно 70% и 40% этанолом. Извлечения фильтровали через тот же фильтр в ту же мерную колбу. Объем фильтрата доводили до метки 96% спиртом. Полноту извлечения флавоноидов из сырья подтверждали отрицательной цианидиновой пробой.

**Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве манжетки обыкновенной в пересчете на кверцетин.** 10 мл полученного спиртового извлечения из сырья манжетки обыкновенной упаривали на водяной бане, остаток высушивали в сушильном шкафу при 110°C в течение 15 минут, затем растворяли в 10 мл 10% серной кислоты. Гидролиз вели в колбе, подсоединенной к обратному холодильнику, при нагревании на кипящей водяной бане в течение 2 часов. В данных ус-



ловиях происходит гидролиз только 3-О-гликозидов, 7-О-гликозиды, как более устойчивые, гидролизу подвергаются в более жестких условиях. Затем колбу охлаждали до комнатной температуры и содержимое ее фильтровали через бумажный фильтр. Осадок, оставшийся на фильтре, промывали водой очищенной и растворяли в 100 мл горячего 96% этанола.

Аликвоту полученного раствора объемом 10 мл доводили до метки в колбе на 25 мл 96% спиртом этиловым и измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре Sf56 в диапазоне длин волн 250-450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин вели по формуле 1:

$$X = \frac{A_x \times C_{\text{н\ddot{o}}} \times W \times 100}{A_{\text{н\ddot{o}}} \times \tilde{N}_{\ddot{o}} \times V_a} \quad (1),$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$C_{\text{ст}}$  – концентрация раствора стандартного образца кверцетина;

$W$  – разведение, мл;

$A_{\text{ст}}$  – оптическая плотность раствора стандартного образца кверцетина;

$C_x$  – концентрация исследуемого раствора;

$V_a$  – объем аликвоты, мл.

Результаты статистической обработки данных параллельных измерений показали, что содержание флавоноидов в траве манжетки обыкновенной в пересчете на кверцетин составило  $1,378\% \pm 0,02438\%$ , ошибка единичного определения при доверительной вероятности 98% составила 1,77% (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты количественного определения суммы флавоноидов в траве манжетки обыкновенной в пересчете на кверцетин**

$X_i$ (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
1,300	0,078	0,006084	$\bar{X} = 1,378\%$ $\sum(\bar{X} - X_i)^2 = 0,001809$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,007765$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,02438$ $\varepsilon = 1,77\%$
1,358	0,02	0,0004	
1,372	0,006	0,000036	
1,436	-0,058	0,003364	
1,401	-0,023	0,000529	
1,399	-0,021	0,000441	
$\bar{X} = 1,378$		$\Sigma = 0,001809$	

**Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве манжетки в пересчете на лютеолин-7-гликозид (цинарозид).** В основу количественного определения флавоноидов в сырье в пересчете на лютеолин-7-гликозид положен метод спектрофотометрического анализа в непосредственном извлечении из сырья, основанный на химическом взаимодействии флавоноидов с алюминия хлоридом безводным в среде кислоты хлористоводородной разведённой с образованием окрашенных продуктов – хелатных комплексов. При этом максимум поглощения первой полосы смещается на 35–50 нм к видимой области (батохромный сдвиг), по сравнению с исходным флавоноидом. При добавлении кислоты хлористоводородной нестабильные комплексы в орто-дигидроксигруппах разрушаются, а комплексы между карбонильной группой при  $C_4$  и гидроксильными группами при  $C_3$  и  $C_5$  сохраняются.

У спиртовых извлечений из исследуемых образцов максимум поглощения при добавлении  $AlCl_3 + HCl$  находился при 400 нм (рис. 2).

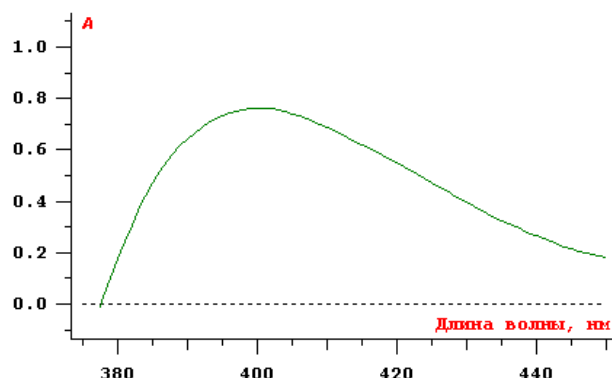


Рис. 2. УФ-спектр комплекса спиртового извлечения из травы манжетки обыкновенной с 5% спиртовым раствором алюминия хлорида

Аналогичный максимум поглощения отмечен для комплекса ГСО лютеолин-7-гликозида (цинарозида).

5 мл спиртового извлечения из травы манжетки помещали в колбу на 25 мл, прибавляли 5 мл 5% спиртового раствора алюминия хлорида и 2–3 капли разведенной соляной кислоты. Объем смеси доводили до метки 96% спиртом этиловым. Время прохождения реакции комплексообразования в защищенном от света месте 45 минут.

Для приготовления раствора сравнения в колбу вместимостью 25 мл помещали 5 мл спиртового извлечения из травы манжетки, 2–3 капли разведенной соляной кислоты и доводили объем до метки 96% этанолом.

С целью пересчета содержания суммы флавоноидов на цинарозид использован удельный показатель поглощения, заимствованный из литературных источников. Согласно найденным данным удельный показатель поглощения комплекса раствора ГСО цинарозида с алюминия хлоридом при аналитической длине волны 400 нм составляет  $E_{1\%1\text{см}} = 145 \pm 2,3$ . На этом основании в формулу расчета включено теоретическое значение  $E_{1\%1\text{см}} = 145$  [1].

Расчет вели по формуле 2:

$$X = \frac{A_x \times W \times W_2}{E_{\%}^{1\text{ни}} \times m \times V_a}, \quad (2)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$W, W_2$  – разведения, мл;

$E_{1\%1\text{см}}$  – удельный показатель поглощения стандартного раствора цинарозида;

$m$  – масса навески исследуемого сырья, г;

$V_a$  – объем аликвоты, мл.

Статистическая обработка данных параллельных измерений показала, что сумма флавоноидов в траве манжетки обыкновенной в пересчете на лютеолин-7-гликозид  $2,492\% \pm 0,06\%$ . Ошибка единичного измерения равна 3,88% (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты количественного определения суммы флавоноидов в траве манжетки обыкновенной в пересчете на лютеолин-7-гликозид**

$X$ (%)	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
2,395	0,097	0,009409	$\bar{X} = 2,492\%$ $\sum (\bar{X} - X)^2 = 0,028473$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,030807$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,096735$ $\varepsilon = 3,88\%$
2,517	-0,025	0,000625	
2,490	0,002	0,000004	
2,601	-0,109	0,011881	
2,419	0,073	0,005329	
2,527	-0,035	0,001225	
$\bar{X}=2,492$		$\Sigma=0,028473$	



**Выводы.** 1. Проанализированы методы экстракции травы манжетки. В качестве наиболее оптимального метода для данного вида сырья выбран метод экстракции с последовательной сменой этанола 96%, 70% и 40% концентрации.

2. Предложена методика дифференциального количественного определения 7-О-гликозидов в пересчете на лутеолин-7-гликозид (относительная ошибка определения при доверительной вероятности 98% составляет 3,88%) и 3-О-гликозидов в пересчете на кверцетин (относительная ошибка определения при доверительной вероятности 98% составляет 1,77%) после кислотного гидролиза, что позволяет наиболее полно определить содержание флавоноидов в сырье. Общая сумма флавоноидов по результатам данной методики составила  $3,87\% \pm 0,1\%$ .

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., государственный контракт №П425 от 12.05.2010 г.*

### Литература

1. Андреева, В.Ю. Разработка методики количественного определения флавоноидов в манжетке обыкновенной *Alchemilla Vulgaris L.S.L.* / В.Ю. Андреева, Г.И. Калинкина // Химия растительного сырья. – 2000. – №1. – С. 85–88.

2. Дикорастущие полезные растения России / Отв.ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.

## DEVELOPMENT OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN *ALCHEMILLA VULGARIS* LSL

**Zh. S. Lesovaya**

**D. I. Pisarev**

**O. O. Novikov**

**T.A. Romanova**

*Belgorod State University*

*e-mail: zhannalesovaya@yandex.ru*

In the overground part of *Alchemilla Vulgaris* LSL a rich complex of biologically active substances was found, which are dominated by phenolic compounds, namely flavonoids, which are known to possess a wide range of therapeutic effect. On the basis of this article the technique of assessing the quality of herb of *Alchemilla vulgaris* LSL by flavonoids.

Key words: herb of *Alchemilla Vulgaris* LSL, flavonoids, quercetin, luteolin-7-glycoside (cinarosid)



УДК 615.074, 615.072

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО *AGRIMONIA EURATORIÆ* ПО ФЛАВОНОИДАМ

**Ж.С. Лесовая**  
**Д.И. Писарев**  
**О.О. Новиков**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail:  
zhanna.lesovaya@yandex.ru*

Надземная часть репешка обыкновенного используется в народной медицине при лечении многих заболеваний, в частности, заболеваний печени и желчного пузыря, что обусловлено наличием богатого комплекса биологически активных веществ, среди которых преобладают фенольные соединения, а именно флавоноиды. На основании этого в статье изложена методика оценки качества травы репешка обыкновенного *Agrimonia eupatoriæ* по флавоноидам.

Ключевые слова: трава репешка обыкновенного, флавоноиды, кверцетин, лютеолин-7-гликозид (цинарозид)

Трава репешка обыкновенного не является официальным растительным сырьем, хотя широко применяется в нетрадиционной медицине [2]. Поэтому актуальным является изучение ее химического состава и разработка методик стандартизации данного вида сырья.

Оценку качества травы репешка обыкновенного предложено проводить по содержанию флавоноидов. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов методом УФ-спектрофотометрии в пересчете на кверцетин и лютеолин-7-гликозид (цинарозид).

Изучены условия извлечения флавоноидов из сырья этанолом 70% концентрации. Соотношение сырья и общего объема экстрагента 1 : 100, время трехкратного извлечения на кипящей водяной бане 90 минут.

Для расчета суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин оптическую плотность измеряли по собственному поглощению спиртового извлечения травы репешка обыкновенного после гидролиза при длине волны 370 нм. Расчет суммы флавоноидов проводили с использованием оптической плотности раствора стандартного образца кверцетина. Относительная ошибка предложенной методики 4,8%. Содержание флавоноидов в надземной части репешка обыкновенного составило 0,602%.

Для расчета суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид измеряли оптическую плотность окрашенного комплекса, образующегося при взаимодействии с 5% спиртовым раствором алюминия хлорида, при длине волны 400 нм. Расчет суммы флавоноидов проводили с использованием теоретического значения удельного показателя поглощения государственного стандартного образца лютеолина-7-гликозида (цинарозида). Относительная ошибка предложенной методики 2,6%. Содержание флавоноидов в траве репешка обыкновенного составляет 2,84%.

**Целью** настоящего исследования является разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве репешка обыкновенного с использованием УФ-спектрофотометрии.

**Экспериментальная часть.** В результате проведенных исследований нами было установлено, что максимум оптической плотности УФ-спектра собственного поглощения спиртового извлечения из травы репешка после гидролиза совпадает с максимумом оптической плотности УФ-спектра раствора государственного стандартного образца (ГСО) кверцетина при длине волны 370 нм (рис. 1).

В ходе эксперимента было установлено, что наиболее оптимальным экстрагентом, извлекающим наибольшее количество флавоноидов из травы репешка обыкновенного, является 70% этанол.

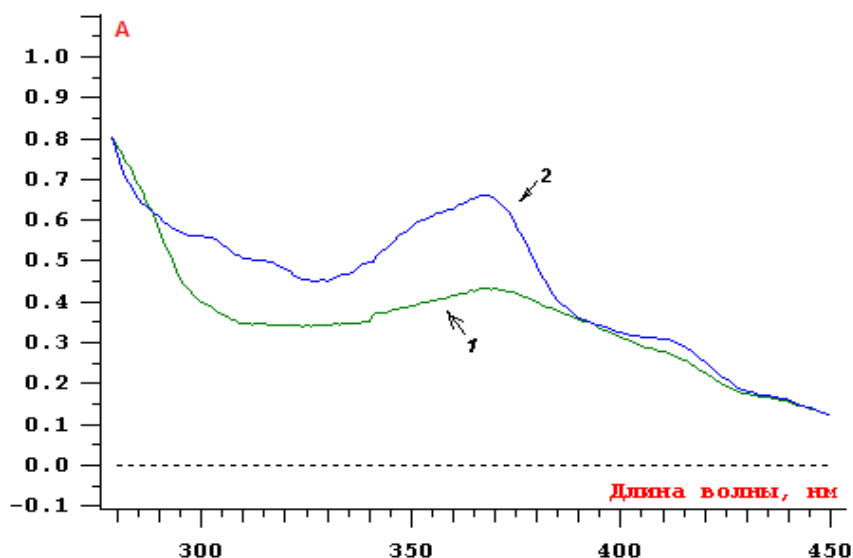


Рис. 1. УФ-спектры раствора ГСО кверцетина (1) и спиртового извлечения травы рещешка обыкновенного после гидролиза (2)

**Методика получения спиртового извлечения из травы рещешка обыкновенного (метод экстракции с использованием этанола 70% концентрации).** Точную навеску травы рещешка, измельченного до размера частиц 1-3 мм, около 1,0 г поместили в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавили 30 мл 70% этанола, колбу присоединили к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут. Затем колбу охладили под струей воды до комнатной температуры и содержимое колбы профильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторили еще дважды указанным выше способом. Извлечения профильтровали через тот же фильтр в ту же мерную колбу. Объем фильтрата довели до метки 96% спиртом. Полноту извлечения флавоноидов из сырья подтвердили отрицательной цианидиновой пробой.

**Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве рещешка обыкновенного в пересчете на кверцетин.** 10 мл полученного спиртового извлечения из сырья рещешка обыкновенного упарили на водяной бане, остаток высушили в сушильном шкафу при 110°C в течение 15 минут, затем растворили в 10 мл 10% серной кислоты. Гидролиз вели в колбе, подсоединенной к обратному холодильнику, при нагревании на кипящей водяной бане в течение 2 часов. В данных условиях происходит гидролиз только 3-О-гликозидов, 7-О-гликозиды, как более устойчивые, гидролизу подвергаются в более жестких условиях. Затем колбу охладили до комнатной температуры и содержимое ее профильтровали через бумажный фильтр. Осадок, оставшийся на фильтре, промыли водой очищенной и растворили в 100 мл горячего 96% этанола.

На спектрофотометре СФ56 измерили оптическую плотность полученного раствора в диапазоне длин волн 300–450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин вели по формуле 1:

$$X = A_x \times C_{ст} \times W \times 100\% / A_{ст} \times C_x \times V_a, \quad (1)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$C_{ст}$  – концентрация раствора стандартного образца кверцетина;

$W$  – разведение, мл;

$A_{ст}$  – оптическая плотность раствора стандартного образца кверцетина;

$C_x$  – концентрация исследуемого раствора;

$V_a$  – объем аликвоты, мл.

Результаты статистической обработки данных параллельных измерений показали, что содержание флавоноидов в траве рещешка обыкновенного в пересчете на



кверцетин составляет 0,602%, ошибка единичного определения при доверительной вероятности 98% составляет 4,8% (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты количественного определения суммы флавоноидов в траве репешка обыкновенного в пересчете на кверцетин**

X (%)	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
0,571	0,000961	$\bar{X} = 0,602\%$ $\sum (\bar{X} - X_i)^2 = 0,002571$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} = 0,009257$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,029067$ $\varepsilon = 4,8\%$
0,598	0,000016	
0,621	0,000361	
0,609	0,000049	
0,582	0,00004	
0,630	0,000784	
X=0,602	$\Sigma=0,002571$	

**Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве репешка обыкновенного в пересчете на лютеолин-7-гликозид (цинарозид).**

При взаимодействии спиртового извлечения из травы репешка обыкновенного со спиртовым раствором алюминия хлорида наблюдается образование окрашенного комплекса, который вызывает батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения и при этом дает основной максимум поглощения при длине волны 400 нм (рис. 2).

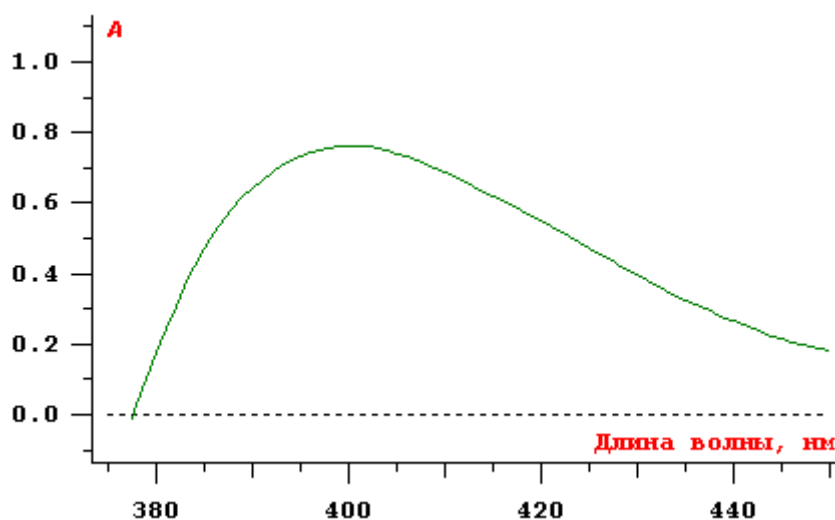


Рис. 2. УФ-спектр комплекса спиртового извлечения из травы репешка обыкновенного с 5% спиртовым раствором алюминия хлорида

Аналогичный максимум поглощения отмечен для комплекса ГСО лютеолин-7-гликозида (цинарозида).

Таким образом, для определения количества флавоноидов в пересчете на цинарозид 5 мл спиртового извлечения травы репешка поместили в колбу на 25 мл, прибавили 5 мл 5% спиртового раствора алюминия хлорида и 2–3 капли разведенной соляной кислоты. Объем смеси довели до метки 96% спиртом этиловым. Время прохождения комплексообразующей реакции в защищенном от света месте 45 минут.

Для приготовления раствора сравнения в колбу вместимостью 25 мл поместили 5 мл спиртового извлечения травы репешка, 2–3 капли разведенной соляной кислоты и довели объем до метки 96% этанолом.





С целью пересчета содержания суммы флавоноидов на цинарозид изучены комплексы раствора ГСО цинарозида с алюминия хлоридом, удельный показатель которых при аналитической длине волны (400 нм) составляет  $145,0 \pm 2,3$ . На этом основании в формулу расчета включено теоретическое значение  $E_{1\%1\text{см}} = 145$  [1].

Расчет вели по формуле 2:

$$X = A_x \times W \times W_2 / E_{1\%1\text{см}} \times m \times V_a, \quad (2)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$W, W_2$  – разведения, мл;

$E_{1\%1\text{см}}$  – удельный показатель поглощения стандартного раствора цинарозида;

$m$  – масса навески исследуемого сырья, г;

$V_a$  – объем аликвоты, мл.

Статистическая обработка данных параллельных измерений показала, что сумма флавоноидов в траве репешка обыкновенного в пересчете на лютеолин-7-гликозид составила в среднем 2,84%. Ошибка единичного измерения равна 2,6% (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты количественного определения суммы флавоноидов в траве репешка обыкновенного в пересчете на лютеолин-7-гликозид**

$X_i$ (%)	$(X - X_i)^2$	Метрологические характеристики
2,81	0,0009	$X = 2,84\%$ $\Sigma = 0,0166$ $S = 0,023523$ $\Delta X = 0,073862$ $\varepsilon = 2,60\%$
2,79	0,0025	
2,91	0,0049	
2,89	0,0025	
2,77	0,0049	
2,87	0,0009	
$X = 2,84$	$\Sigma = 0,0166$	

**Выводы.** 1. Проанализированы методы экстракции травы репешка обыкновенного. В качестве наиболее оптимального метода для данного вида сырья выбран метод экстракции с использованием этанола 70% концентрации.

2. Предложена методика дифференциального количественного определения 7-О-гликозидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид (относительная ошибка определения при доверительной вероятности 98% составляет 2,6%) и 3-О-гликозидов в пересчете на кверцетин (относительная ошибка определения при доверительной вероятности 98% составляет 4,8%) после кислотного гидролиза, что позволяет наиболее полно определить содержание флавоноидов в сырье. Общая сумма флавоноидов по результатам данной методики составила  $3,442\% \pm 0,1\%$ .

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., государственный контракт №П425 от 12.05.2010 г.*

**Литература**

1. Андреева, В.Ю. Разработка методики количественного определения флавоноидов в манжетке обыкновенной *Alchemilla Vulgaris L.S.L.* / В.Ю. Андреева, Г.И. Калинкина // Химия растительного сырья. – 2000. – №1. – С. 85-88.
2. Дикорастущие полезные растения России / Отв.ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.



## **DEVELOPMENT OF METHODS OF STANDARDIZATION OF HERB OF AGRIMONIA EUPATORIA BY FLAVONOIDS**

**Zh. S. Lesovaya**

**D. I. Pisarev**

**O. O. Novikov**

*Belgorod State University*

*e-mail:*

*zhannalesovaya@yandex.ru*

Aboveground part *Agrimonia eupatoria* is commonly used in folk medicine for treating many diseases, particularly diseases of the liver and gallbladder, which is caused by a rich complex of biologically active substances, among which are dominated by phenolic compounds, namely flavonoids. On this basis, the article sets out the methodology quality assessment herbs *Agrimonia eupatoria* of flavonoids.

Key words: herb of *Agrimonia eupatoria*, flavonoids, quercetin, luteolin-7-glucoside (cinarosid)



УДК 615.072, 615.074, 615.322

## ИЗУЧЕНИЕ ЧЕРЁМУХИ ПОЗДНЕЙ – *PADUS SEROTINA* (ENRH.) AGARDH. КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ

Д.И. Писарев  
О.О. Новиков  
М.Д. Безменова  
Е.А. Томчаковская  
В.Н. Сорокопудов  
Н.Н. Нетребенко  
М.А. Халикова  
Н.В. Автина

Белгородский  
государственный  
университет

e-mail: Pisarev@bsu.edu.ru

В статье изложены данные о химическом изучении плодов черёмухи поздней как перспективного источника биологически активных полифенолов – антоцианов. Антоцианы – природные красители, обладающие высокой антирадикальной активностью. При химическом изучении методами масс-спектрометрии, тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии и использования кислотного гидролиза в плодах черёмухи поздней обнаружены гликозиды цианидина. Количественное содержание гликозидов цианидина в плодах черёмухи поздней составило 15,3%, что значительно превосходит многие растительные официальные источники антоцианов.

Ключевые слова: черёмуха поздняя, антоцианы, цианидин, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография.

**Введение.** Лечение растениями (фитотерапия) и фитопрепаратами в настоящее время получило широкое признание в медицине во всем мире. Существенным преимуществом растительных препаратов перед синтетическими лекарственными средствами является наличие в них естественного комплекса биологически активных веществ, накапливаемых растениями, который отличается наиболее благоприятным для организма человека соотношением основных компонентов. Поэтому выявление новых перспективных видов растений и получение препаратов на их основе является одной из самых актуальных задач современной фармации. В число таких перспективных видов входят растения рода черёмуха.

Род Черёмуха (*Padus* Mill.) относится к семейству Розоцветные (*Rosaceae* Juss.), подсемейству Сливовые (*Prunoideae* Focke) [3]. По мнению большинства авторов, род Черёмуха включает в себя около 20 видов. Различные авторы в составе рода *Padus* Mill. выделяют от 4 до 60 видов. В Index Kewensis род *Padus* Mill. представлен 70 видовыми эпитетами. Центром происхождения рода является Восточная Азия, откуда он распространился в европейско-сибирский и североамериканский генцентры [2].

Официальным видом, разрешенным к применению в медицинской практике, является черёмуха обыкновенная *Padus avium* Mill., издавна известная как ценное пищевое и лекарственное растение. Лекарственным сырьем являются плоды (*Fructus Padi*) [4].

Плоды черёмухи практически не изучали с конца 50-х годов, хотя её химический состав изучен относительно хорошо, в гораздо меньшей степени – химический состав других видов черёмухи.

По литературным данным, в плодах черёмухи обыкновенной содержатся моносахара, пектиновые вещества, органические кислоты (лимонная, яблочная и др.), аскорбиновая кислота, флавоноиды, кумарины, фурукумарины, оксикоричные кислоты, дубильные вещества, гликозиды (амигдалин, амигдонитрилгликозид, пруназин), аминокислоты, жирные и эфирные масла, макро- и микроэлементы [1, 4, 5].

Фитонциды плодов черёмухи обладают антимикробными свойствами и губительно влияют на плесневые грибы, мух, комаров, слепней. Фитонцидные свойства растения успешно использовались при лечении экспериментальных трихомонадных кольпитов и грибковых поражений кожи.

Препараты черёмухи применяют внутрь в качестве вяжущего средства при энтеритах, диспепсиях различной этиологии; при инфекционных колитах, дизентерии назначают как вспомогательное средство [4].



Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось научное обоснование возможности обеспечения сырьевой базы лекарственных растений за счёт малоизученного вида – черёмухи поздней как перспективного источника биологически активных полифенолов, в первую очередь антоцианов.

*P. serotina* var. *Pendula* – черёмуха поздняя полиморфный вид, имеет ряд форм: *Padus serotina* var. *pendula* – плакучая форма; *Padus serotina* var. *pyramidalis* – пирамидальная форма; *Padus serotina* var. *plena* – форма с махровыми цветками; *Padus serotina* var. *asplenifolia* – форма с неравнолопастными листьями; *Padus serotina* var. *neomontana* – форма с широкоэллиптическими листьями; *Padus serotina* var. *salicifolia* – иволистная форма; *Padus serotina* var. *cartilaginea* – пергаментолистная форма и др.

*P. serotina* var. *Pendula* – дерево до 30 м высотой. Кора черно-бурая, ароматная, с многочисленными чечевичками. Листья блестящие, кожистые, темно-зеленые, осенью до заморозков сохраняют свою окраску, у некоторых растений становятся желтыми или оранжево-желтыми, продолговато-яйцевидные или ланцетные, 5–12 см длиной и 2,5–5 см шириной. Зацветает в мае. Цветки белые, с легким приятным ароматом, собраны в длинные узкие кисти (до 14 см длиной). Плоды по мере созревания становятся красными, а затем черными, около 1 см в диаметре, съедобные – с характерным горьковатым ромовым привкусом (отсюда одно из американских названий вида – gum cherry, ромовая вишня).

В природе растёт в восточной части Северной Америки. Пионерный вид, расселяется на лишённой растительности территории. Предпочитает глубокие, сырые, плодородные почвы. Толерантна к солёным почвам и может выдержать засуху. Светолюбива, но может частично оставаться в тени.

Выращивают в Эстонии, Латвии. Хорошо растёт на южном берегу Крыма, культивируется на территории России [5].

Объект исследования – собранные в период полного созревания и высушенные плоды культивируемых кустарников или деревьев черёмухи поздней – *Padus serotina* (Ehrh.) Agardh.

При предварительном фитохимическом анализе плодов черёмухи виргинской нами было установлено значительное содержание антоцианов, что позволило рассмотреть этот вид как перспективный источник данной группы флавоноидов.

Антоцианы – природные красители растительного происхождения, ответственные за наиболее яркие цвета, в которые окрашены растения, – интенсивно красные, пурпурные и синие цветки и плоды. Благодаря своей яркой окраске они контрастно выделяются на фоне зелёной листвы и тем самым привлекают внимание человека, животных и насекомых.

Интересным является факт аномально высокой антирадикальной активности антоцианов, которая во много раз превышает таковую других классов флавоноидов.

Наличие антоцианов присуще многим растениям, так как они обеспечивают цвет цветков, плодов, но арсенал лекарственных растений, содержащих антоцианы, которые могут служить их рациональными источниками, насчитывает ограниченное количество наименований.

**Экспериментальная часть.** Для выделения суммы антоцианов 50,0 г воздушно-сухого, измельченного и просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм сырья заливали 1% раствором кислоты хлористоводородной в 96% этиловом спирте и экстрагировали в течение суток. Извлечение сливали, и сырьё заливали новой порцией экстрагента. Всего было сделано пять сливов. После фильтрования и объединения сливов полученное извлечение сгущали под вакуумом на ротационном испарителе ИР-1 до минимального объёма (фракция I). Для получения чистой суммы антоцианов извлечённую фракцию I подвергли избирательному сорбированию на тальке. Для этого фракцию I смешивали с достаточным количеством талька до образования кашицы. Полученную массу переносили в воронку Бунзена с бумажным фильтром. Воронку присоединяли к колбе Бунзена с водоструйным насосом и под вакуумом промывали полученную массу водой очищенной до того момента, пока промывные воды не стали прозрачными. Промывные воды удаляли из колбы Бунзена, а из оставшейся на



фильтре массы проводили десорбцию антоцианов 1% раствором кислоты хлористоводородной в 96% спирте этиловом. Вымывали до появления бесцветных промывных вод. Полученный раствор упаривали под вакуумом на ротационном испарителе ИР-1. Таким образом, мы получили обогащённый антоциановый комплекс, свободный от прочих веществ. Полученную фракцию далее подвергали качественному анализу на наличие антоцианов.

Наличие антоцианов в полученной фракции подтверждали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах «Silufol» в системе этилацетат – кислота уксусная ледяная – кислота муравьиная – вода (100:10:10:26). Полученная хроматограмма представлена на рис. 1.



Рис. 1. Хроматограмма суммы антоцианов *P. serotina* (Ehrh.) Agardh.

На хроматограмме наблюдалось три пятна, имеющих красную окраску, причём самое верхнее пятно, по-видимому, соответствовало агликону антоцианов.

Идентификацию данных компонентов осуществляли с помощью масс-спектрометрии. Существенное отличие и преимущество масс-спектрометрии от других аналитических физико-химических методов состоит в том, что оптические, рентгеновские и некоторые другие методы детектируют излучение или поглощение энергии молекулами или атомами, а масс-спектрометрия непосредственно детектирует сами частицы вещества.

Детекцию масс-спектра проводили на приборе масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics – вакуумного прибора, который использует физические законы движения заряженных частиц в магнитных и электрических полях с помощью ионизации лазером.

Пробу полученной суммы антоцианов наносили на мишень «MTP 384 target plate matt steel T F», высушивали и сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали α-цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex Analis». В результате получен спектр, на котором наблюдается наиболее интенсивный пик иона с зарядом  $m/z = 287,316$ , соответствующий пику агликона, по молекулярной массе соответствующий цианидину, и



два менее интенсивных пика: иона  $m/z = 449,214$ , отвечающего его моногликозиду, и иона  $m/z = 595,15$ , соответствующего его дигликозиду (рис. 2).

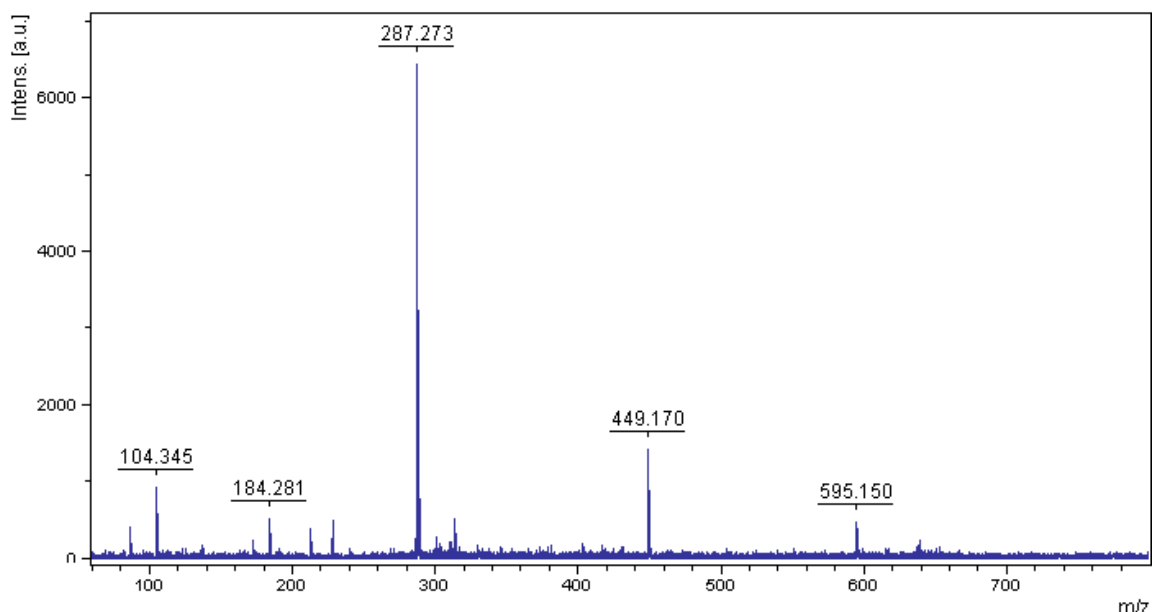


Рис. 2. Масс-спектр антоцианов *P. serotina* (Ehrh.) Agardh.

Для доказательства того, что в сумме антоцианов находятся два гликозида цианидина, выявленные на масс-спектрометре, необходимо было провести кислотный гидролиз. Для этого 0,1 г полученной суммы антоцианов заливали смесью  $\text{CH}_3\text{COOH} - 50\%\text{H}_2\text{SO}_4$  (соотношение 1:1) и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100 С в течение 30 минут. После охлаждения выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали водой, растворяли в спирте этиловом 96% и подвергали хроматографированию. Результаты представлены на рис. 3.



Рис. 3. Хроматограмма антоцианов черёмухи поздней.



На рис. 3 видно, что после гидролиза на хроматограмме наблюдалось одно пятно агликона, что подтвердилось масс-спектрометрически (рис. 4).

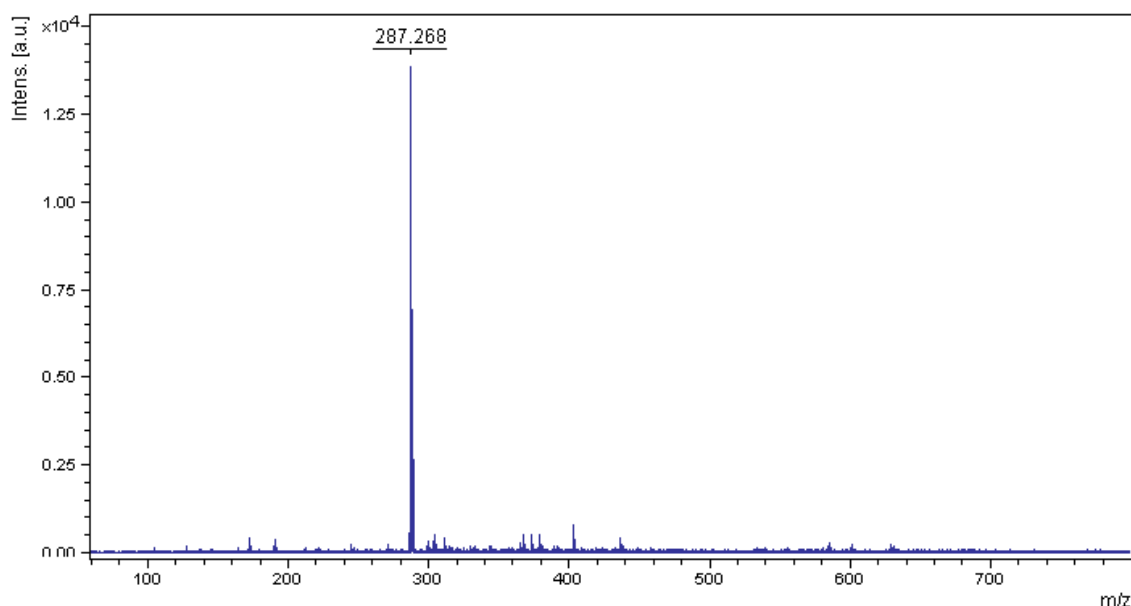
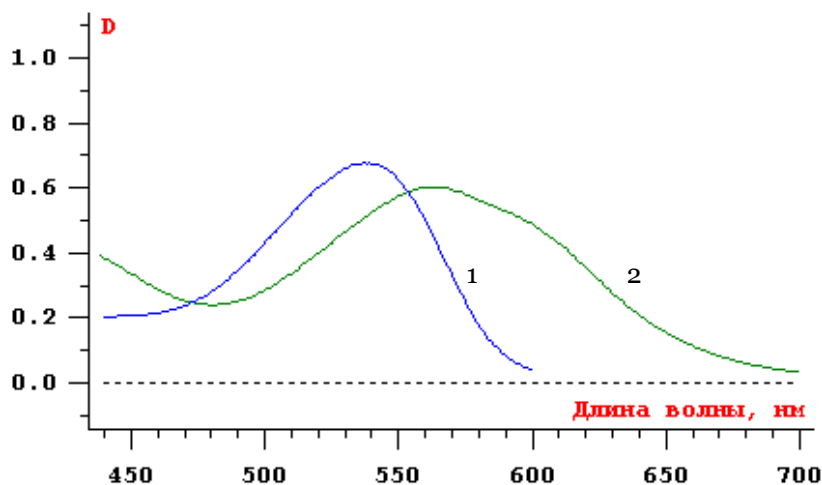


Рис. 4. Масс-спектр цианидина после гидролиза

Кроме того, используя метод УФ-спектрофотометрии с использованием шифт-реактива – 5% этанольного раствора алюминия хлорида, удалось выяснить расположение сахаров в структуре гликозидов антоцианов. Известно, что при взаимодействии флавоноидов с алюминия хлоридом образуются комплексные соединения, в результате чего в УФ-спектрах поглощения наблюдается сильный батохромный сдвиг полос поглощения. У антоцианов при наличии свободной орто-диоксигруппировки в кольце В при взаимодействии с алюминия хлоридом наблюдается сдвиг на 40–50 нм.

Для выявления свободной орто-диоксигруппировки в кольце В сначала регистрировали УФ-спектр чистой суммы антоцианов. При этом наблюдался один максимум поглощения при длине волны  $\lambda = 530$  нм. При добавлении 5% раствора алюминия хлорида в 96% этиловом спирте наблюдалось смещение максимума поглощения на 40 нм (рис. 5), что свидетельствует о свободной орто-диоксигруппировке в кольце В, а сахарная часть у цианидина предположительно находится в 3 положении.



- 1 – чистая сумма антоцианов
- 2 – чистая сумма антоцианов после реакции с алюминия хлоридом

Рис. 5. УФ-спектры суммы антоцианов плодов *P. serotina* (Ehrh.) Agardh.



Количественное определение антоцианов в исследуемом сырье проводили по собственному характерному поглощению антоцианов, находящемуся в диапазоне длин волн  $\lambda = 490\text{--}550$  нм. Для этого навеску сырья массой 1,0 г, предварительно измельченного и просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, помещали в плоскодонную колбу и заливали 20 мл растворителя – 1% раствором кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут с момента закипания воды в бане. Полученное извлечение охлаждали и фильтровали в мерную колбу на 100 мл. Экстракцию остатка проводили ещё четыре раза порциями по 20 мл, собирая фильтрат в ту же мерную колбу на 100 мл. После охлаждения объём извлечения доводили экстрагентом до метки и перемешивали (раствор А). Из раствора А пипеткой отбирали 2 мл аликвоты, переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки экстрагентом (раствор Б). Раствор Б фотометрировали на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне длин волн  $\lambda = 450\text{--}600$  нм, в качестве раствора сравнения использовали 1% раствор кислоты хлористоводородной в спирте этиловом 96%. Полученный УФ-спектр представлен на рис. 6.

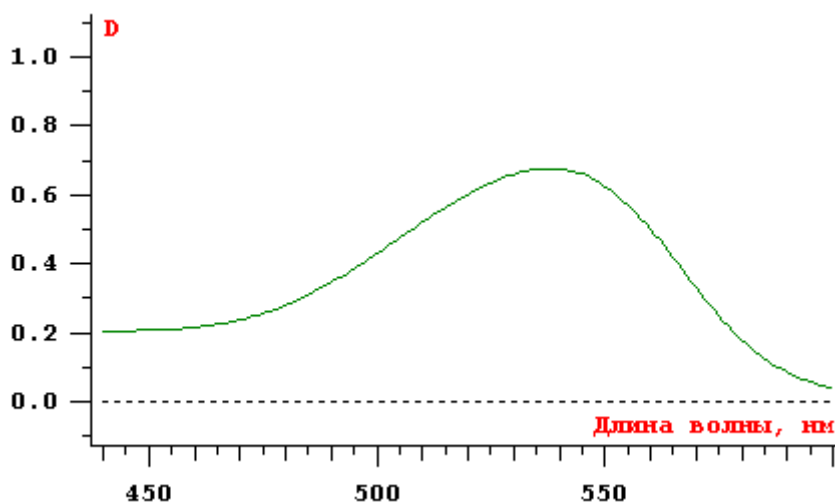


Рис. 6. УФ-спектр поглощения суммы антоцианов *P. serotina* (Ehrh.) Agardh.

Расчёт содержания суммы антоцианов (С%) в сырье в пересчете на цианидин-3-гликозид проводили по формуле:

$$X\% = \frac{A \times W_1 \times W_2 \times M \times 100}{\varepsilon \times l \times a \times V \times (100 - B) \times 10} \times 100 ,$$

где X% – содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-гликозид, %;

$W_1$  – общий объем извлечения из сырья, мл;

$W_2$  – объем извлечения после разбавления, мл;

a – масса сырья, г;

$V_1$  – аликвота, взятая для разбавления, мл;

M – молярная масса цианидина-3-гликозида, равная 449,17;

l – толщина кюветы, см;

$\varepsilon$  – молярный коэффициент поглощения;

B – влажность сырья (8%).

Содержание суммы антоцианов в пересчёте на цианидин-3-гликозид в сырье составило 15,3%, что значительно превосходит многие растительные официальные источники антоцианов.

**Выводы.** Показана возможность использования плодов черемухи поздней в качестве нового сырьевого источника ценных биологически активных полифенолов.

Проведен качественный анализ химического состава сырья плодов черемухи поздней по основным классам биологически активных веществ. Установлено наличие в сырье антоцианов (цианидин и его гликозиды).





Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования плодов *P. serotina* (Ehrh.) Agardh в медицинской практике как источника ценных биологически активных веществ.

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., государственный контракт №П425 от 12.05.2010 г.*

#### Литература

1. Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
2. Еремин, Г.В. Отдаленная гибридизация косточковых плодовых растений / Г.В. Еремин – М.: Агропромиздат, 1985. – 280 с.
3. Классификатор рода *Padus* Mill. / сост. Н.А. Царенко, В.Л. Витковский. – СПб., 1993. – 28 с.
4. Растительные лекарственные средства / под ред. Н.П. Максютинной. – Киев: Здоров'я, 1985. – 102 с.
5. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: учеб. пособие / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой – СПб.: Изд-во СПХФА, 2002. – 407 с.

## **THE STUDY OF THE LATE PRUNUS – PADUS SEROTINA (EHRH.) AGARDH. HOW TO PROSPECTIVE SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE POLYPHENOLS**

**D.I. Pisarev**  
**O.O. Novikov**  
**M.D. Bezmenova**  
**E.A. Tomchakovskaya**  
**V.N. Sorokopudov,**  
**N.N. Netrobenko**  
**M.A. Khalikova**  
**N.V. Avtina**

*Belgorod State University*

*e-mail: zhannalesovaya@yandex.ru*

The article presents data on the chemical study of the cherry fruit later, as a promising source of biologically active polyphenols – anthocyanins. Anthocyanins – natural dyes have a high antiradical activity. In chemical studies by mass spectrometry, thin layer chromatography and ultraviolet spectrophotometry and the use of acid hydrolysis in the fruits of cherry glycosides of cyanidin were found later. The quantitative content of cyanidin glycosides in the fruits of cherry later was 15.3%, significantly superior to many vegetable officinal sources of anthocyanins.

Keywords: cherry later, anthocyanins, cyanidin, mass spectrometry, ultraviolet spectrophotometry, thin layer chromatography.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

- Автина Н.В.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Автина Т.В.** – аспирант кафедры фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета
- Акопова В.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета, техник по техническим средствам обучения кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Бакшуттов С.А.** – аспирант кафедры биоценологии и экологической генетики Белгородского государственного университета
- Барсегян М.А.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Безменова М.Д.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Бондарев А.В.** – аспирант кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Богачева О.С.** – студентка очной формы обучения по специальности «Химия» Белгородского государственного университета
- Бубенчиков Р.А.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Курского государственного медицинского университета
- Бузов А.А.** – кандидат технических наук, технический директор ЗАО «ВладМиВа», г. Белгород
- Буравлева С.В.** – соискатель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Васильев Г.В.** – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Воронкова О.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Гаврюшенко Е.В.** – аспирант кафедры биоценологии и экологической генетики Белгородского государственного университета
- Гапочкина Л.Л.** – кандидат технических наук, старший научный сотрудник ЗАО «ВладМиВа», г. Белгород
- Глижова Т.Н.** – аспирант, учебный мастер кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Голова Г.А.** – специалист в области интеллектуальной собственности Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Гонтарев С.Н.** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач МУЗ «Детская стоматологическая поликлиника», г. Белгород
- Гончаров И.Ю.** – кандидат физико-математических наук, младший научный сотрудник Белгородского государственного университета
- Гузев К.С.** – доктор фармацевтических наук, ведущий специалист отдела обеспечения качества ЗАО «Ретиноиды», г. Москва
- Даниленко Л.М.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Дзюба В.Ф.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармхимии и фармтехнологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета
- Евсеева С.Б.** – директор по инновационным проектам и разработке нормативной документации в сфере фармации, ООО «Сигмабиосинтез»
- Жилина И.В.** – Генеральный директор Гомеопатической лаборатории «Вербена», г. Пятигорск



- Жилякова Е.Т.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Жучков С.А.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела ЗАО «Ретиноиды», г. Москва
- Зилфикаров И.Н.** – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор ЗАО «Ви-фитех», г. Оболенск
- Казакова В.С.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Карагулов Х.Г.** – кандидат фармацевтических наук, директор ООО «Бивитекс», г. Нальчик
- Клочков С.В.** – кандидат фармацевтических наук кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Ковалева М.Г.** – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Белгородского государственного университета
- Королев А.Е.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Кочкаров В.И.** – доктор биологических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Крахмалев И.С.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Кузьмичева О.А.** – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Куликова Ю.В.** – интерн фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Лесовая Ж.С.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Литвинюв С.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Лягина Л.А.** – научный сотрудник ЗАО «ВладМиВа», г. Белгород
- Медведева О.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета
- Морозова Е.В.** – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры «Фармация» Северо-Осетинской государственной медицинской академии
- Мясникова П.А.** – студентка очной формы обучения по специальности «Химия» Белгородского государственного университета
- Нетребенко Н.Н.** – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Никитин В.Г.** – химик-аналитик контрольно-аналитической лаборатории отдела контроля качества ЗАО «Ретиноиды», г. Москва
- Новиков О.О.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Новикова М.Ю.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Огай М.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармхимии и фармтехнологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета



- Огнева О.В.** – аспирант кафедры биоценологии и экологической генетики Белгородского государственного университета
- Огурцов Ю.А.** – преподаватель кафедры биологии, патологии и физиологии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Панкрушева Т.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета, член-корреспондент академии РАЕН
- Писарев Д.И.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Покровская Т.Г.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Покровский М.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Полухина Т.С.** – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Попов Н.Н.** – студент 4 курса фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Посохова В.Ф.** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник ЗАО «ВладМиВа», г. Белгород
- Придачина Д.В.** – аспирант кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Романова Т.А.** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии Белгородского государственного университета
- Сабельникова Н.Н.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Садоян В.А.** – научный сотрудник ЗАО «Маги-фарма», г. Москва
- Сорокопудов В.Н.** – доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Сорокопудова О.А.** – доктор биологических наук, профессор кафедры биоценологии и экологической генетики Белгородского государственного университета
- Степанова Э.Ф.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Татаренкова И.А.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Темирбулатова А.М.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Теунова Е.А.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Тигиева З.Б.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Тимошенко Е.Ю.** – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Томчаковская Е.А.** – студентка 4 курса фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Тохтарь В.К.** – доктор биологических наук, директор ботанического сада «Нежеголь» Белгородского государственного университета
- Третьяков М.Ю.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры криминалистики Белгородского государственного университета



- 
- Фадеева Д.А.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Хаджиева З.Д.** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Халикова М.А.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Харитоновна О.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Чайкина М.Ю.** – студентка фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Чуев В.П.** – доктор технических наук, генеральный директор ЗАО «ВладМиВа», г. Белгород



## 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);
  - 5) внешняя рецензия доктора наук;
  - 6) текст статьи;
  - 7) ссылки.
- на русском и английском языках*
- на русском языке*

### Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: лист А4; 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 2-м экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная 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 опубликованным 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» ( $P > 4$ ), «±» ( $0,3 \pm 7$ ). 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 выпуске журнала автором (авторским коллективом) в журнале может быть опубликовано не более двух статей.



## Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

**ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ  
И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ****А.В. ИВАНОВ<sup>1</sup>  
Л.Н. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**<sup>1)</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*<sup>2)</sup> *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 больших 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, дислиппротеидемия 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<sup>1</sup>  
L.N. PETROV<sup>2</sup>**<sup>1)</sup> *Belgorod  
State  
University*<sup>2)</sup> *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 Белгородского государственного университета

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Белгородский государственный университет

e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44





**Приложение 2. Оформление таблиц**

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, должна иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
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.

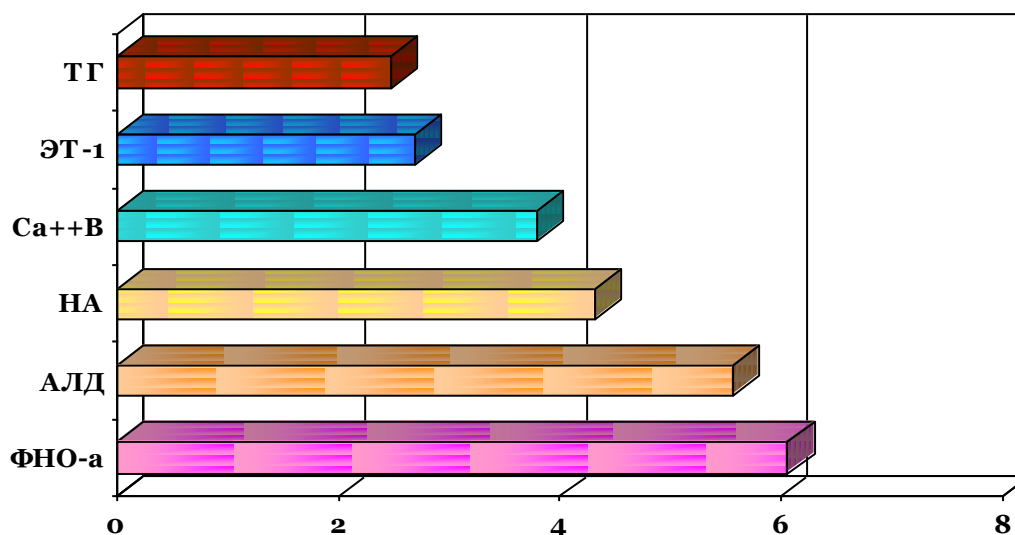


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

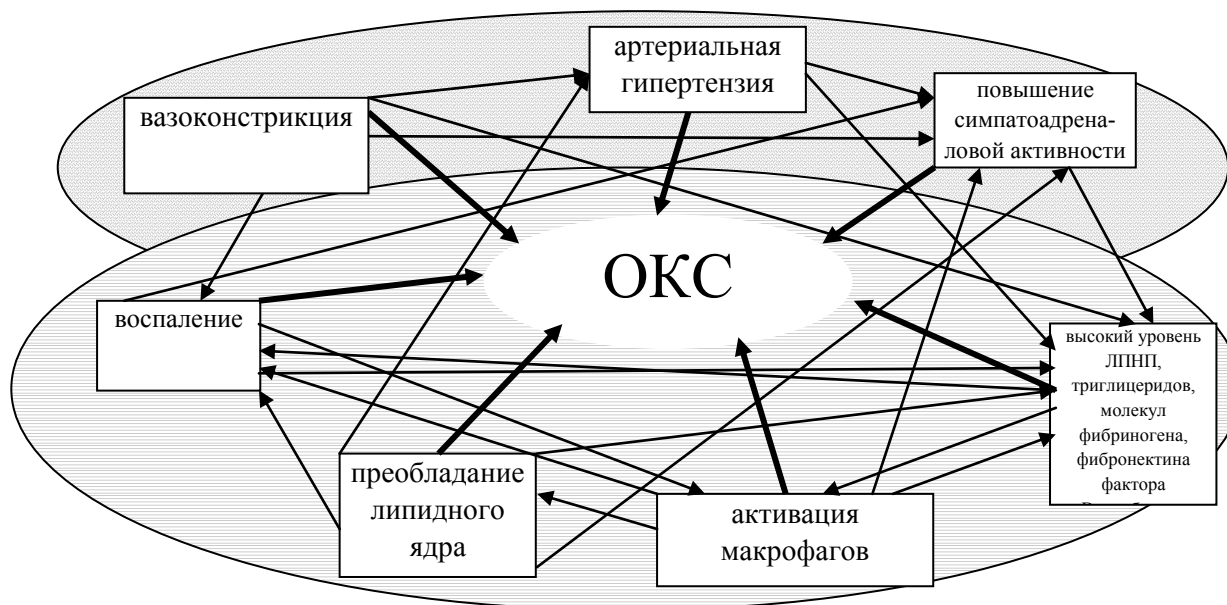


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Воз- вращение статьи в более поздние сроки, соответственно, меняет и дату ее поступления в редакцию.