

Зміст

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

<i>Гризодуб О.І., Георгієвський Г.В., Тихоненко Т.М., Георгієвський В.П.</i> Проблеми введення монографій на лікарську рослину сировину у Державну Фармакопею України	3
<i>Товмасян Є.К., Котов А.Г., Гризодуб О.І., Георгієвський В.П.</i> До питання про введення у Державну Фармакопею України загальних статей на лікарську рослину сировину та препарати	17
<i>Котов А.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Т.М., Товмасян Е.К., Хованська Н.П., Воловик В.Г., Георгієвський В.П.</i> Питання введення у Державну Фармакопею України монографії «Плоди глоду»	27
<i>Котова Е.Е., Котов А.Г., Хованська Н.П.</i> Стандартизація плодів глоду та лікарських препаратів на їх основі за показником «Кількісне визначення»	35

Фітохімічні дослідження

<i>Литвиненко В.І., Бубенчікова В.М., Дроздова І.А.</i> Вивчення складу флавоноїдів і полісахаридів трави <i>Malva pusilla</i> Smith	43
<i>Янченко П.С., Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М.</i> Виділення та вивчення флавоноїдів деяких рослин родин Бобові та Селерові та їх ліпазотропна активність	46
<i>Кошовий О. М., Комісаренко А. М.</i> Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів із листя евкалипту	57
<i>Демешко О.В., Ковальов С.В., Комісаренко С.М.</i> Вивчення амінокислотного складу листя <i>Robinia pseudoacacia</i> L.	61

Аналіз

<i>Левітін Є.Я., Кунцевіч С.П., Александров О.В., Онопрієнко Т.О., Цихановська І.В., Ведернікова І.О.</i> Фізико-хімічні дослідження часток магнетиту — компонента магнітних лікарських форм	64
---	----

Синтез та вивчення фармакологічної дії

<i>Сигорова І.В., Нестерова Н.О., Белнічев І.Ф., Коваленко С.І.</i> Вплив похідних 4-гідразинохіназоліну на окисну модифікацію білка в умовах ініціювання вільнорадикального окиснення <i>in vitro</i>	68
--	----

Фармакологічні дослідження

<i>Дикий І.А., Манський О.А., Філімонова Н.І., Домарьов А.П.</i> Потенціуючий вплив радіаційного опромінювання на бактерицидну активність антибіотиків	74
<i>Яковлєва Л.В., Ель Ділаті Камаль Туфік</i> Вивчення ефективності гелю анальбену в умовах експериментального ад'ювантного артриту у щурів	77
<i>Герасимова О.О., Яковлєва Л.В., Шаповал О.М.</i> Порівняльний аналіз антиексудативної дії нового препарату анальбену та нестероїдних протизапальних засобів різних поколінь	81

Міжнародні конференції, семінари, виставки

Успіхи хімії природних фенольних сполук	85
---	----

Історія вітчизняної фармації

До 100-річчя від дня народження Колеснікова Дмитра Григоровича	95
--	----

-
- Заст. головного редактора Спиридонов В.М. (д.фарм.н, професор)
 - Рецензенти: к.фарм.н. Деркач А.І., д.фарм.н., професор Діхтярьов С.І., Жемерова К.І., к.фарм.н. Котов А.Г., д.х.н., професор Литвиненко В.І., д.б.н., професор Маслова Н.Ф., к.х.н. Рибаченко А.І., к.мед.н. Чайка Л.О.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендований до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 9 від 20.12.2004 р.
 - Підписаний до друку 23.12.2004 р. Тираж 500 прим.
-

Содержание

К изданию Дополнения 2 к Государственной Фармакопее Украины

<i>Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П.</i> Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины	3
<i>Товмасын Е.К., Котов А.Г., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П.</i> К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины общих статей на лекарственное растительное сырье и средства	17
<i>Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасын Э.К., Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П.</i> Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Плоды боярышника»	27
<i>Котова Э.Э., Котов А.Г., Хованская Н.П.</i> Стандартизация плодов боярышника и лекарственных препаратов на их основе по показателю «Количественное определение»	35

Фитохимические исследования

<i>Литвиненко В.И., Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л.</i> Изучение состава флавоноидов и полисахаридов травы мальвы низкой (<i>Malva pusilla</i> Smith.)	42
<i>Янченко П.С., Ковалёва А.М., Георгиевский Г.В., Комиссаренко А.Н.</i> Выделение и изучение флавоноидов некоторых растений семейств Бобовые и Сельдерейные и их липазотропная активность	46
<i>Кошевой О. Н., Комиссаренко А. Н.</i> Аминокислотный и минеральный состав экстрактов из листьев эвкалипта	57
<i>Демешко О.В., Ковалев С.В., Комиссаренко С.Н.</i> Изучение аминокислотного состава листьев <i>Robinia pseudoacacia</i> L.	61

Анализ

<i>Левитин Е.Я., Кунцевич С.П., Александров А.В., Онопrienко Т.А., Цихановская И.В., Вегерничкова И.А.</i> Физико-химические исследования частиц магнетита — компонента магнитных лекарственных форм	64
--	----

Синтез и изучение фармакологического действия

<i>Сидорова И.В., Нестерова Н.А., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И.</i> Влияние производных 4-гидразинохиназолина на окислительную модификацию белка в условиях инициирования свободнорадикального окисления <i>in vitro</i>	68
---	----

Фармакологические исследования

<i>Дикий И.Л., Манский А.А., Филимонова Н.И., Домарев А.П.</i> Потенцирующее влияние радиационного облучения на бактерицидную активность антибиотиков	74
<i>Яковлева Л.В., Эль Дилати Камаль Туфик</i> Изучение эффективности геля аналбена при экспериментальном адьювантном артрите у крыс	77
<i>Герасимова О.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.Н.</i> Сравнительный анализ антиэкссудативного действия нового препарата анальбена и нестероидных противовоспалительных средств различных поколений	81

Международные конгрессы, семинары, выставки

Успехи химии природных фенольных соединений	85
---	----

История отечественной фармации

К 100-летию со дня рождения Колесникова Дмитрия Григорьевича	95
--	----

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

Із 2001 року Україна має свою Державну Фармакопею. У 2004 році видане Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1.1). В ДФУ 1 і в ДФУ 1.1 представлено лише деякі загальні статті і зовсім не представлено монографії на лікарську рослинну сировину.

Журнал «Фармаком» розпочинає публікацію статей щодо введення у Державну Фармакопею України загальних статей і монографій на лікарську рослинну сировину.

Запрошуємо науковців, спеціалістів, представників фармацевтичної галузі, широку фармацевтичну громадськість до участі в обговоренні всіх представлених матеріалів. Сподіваємося, що відкритий і зацікавлений діалог сприятиме розвитку та вдосконаленню Державної Фармакопеї України.

Зауваження та пропозиції можна направляти на адресу ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (відділ ДФУ) або журналу «Фармаком». Запрошуємо усіх зацікавлених осіб до відкритого обговорення на ФОРУМІ сайта журналу «Фармаком» Farmacomua.narod.ru.

УДК 615.11: 615.32

Гриздуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины

Показана необходимость введения в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ) монографий на лекарственное растительное сырье (ЛРС). На основе анализа возможности гармонизации требований Европейской Фармакопеи (ЕФ) с отечественными требованиями на ЛРС к всестороннему обсуждению предложена концепция представления монографий на ЛРС в ГФУ.

С 1 октября 2001 года в Украине введена в действие Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) [1], которая устанавливает основные требования к качеству субстанций и готовых лекарственных средств. В настоящее время уже издано Дополнение 1 к ГФУ [2]. Однако ни в основном томе ГФУ, ни в Дополнении 1 нет монографий на лекарственное растительное сырье (ЛРС), хотя в Европейской Фармакопее 4-го издания (ЕФ) [3] представлены (Табл. 1- 3) 101 монография на различные виды растительного сырья, 8 монографий на продукты растительного происхождения и 39 монографий на растительные масла. (Кроме того, в ЕФ приведены монографии на продукты животного происхождения (например, жиры), проблемы введения которых в ГФУ аналогичны проблемам введения в ГФУ монографий на ЛРС). Отсутствие в ГФУ монографий на ЛРС вызвано специфической ситуацией, сложившейся в Украине.

1. Уровень АНД на ЛРС, действующей в настоящее время в Украине

К медицинскому применению в Украине в настоящее время разрешено более двухсот

видов лекарственного растительного сырья (ЛРС). Качество 88 из них регламентируется требованиями монографий Государственной Фармакопеи СССР XI издания (ГФ XI) [4]. Для остальных видов сырья продолжают действовать ГОСТ, фармакопейные статьи, аналитическая нормативная документация (АНД) и др., которые опираются на общие статьи ГФ XI и используют для контроля качества ЛРС подход монографий ГФ XI.

подавляющая часть перечисленных аналитических нормативных документов разработана для ЛРС, произрастающего на территории стран СНГ.

ГФ XI введена в действие в 1990 году и была для своего времени фармакопеей достаточно высокого уровня. Учитывая материальную базу фармацевтических предприятий того времени, в ГФ XI вообще отсутствуют методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и имеется только одна (побеги багульника болотного) методика газовой хроматографии (ГХ). Методик тонкослойной хроматографии (ТСХ) всего 7 (кора калины, цветки боярышника, листья крапивы, плоды боярышника, трава хвоща

Таблиця 1

Лікарська рослинна сировина, описана в Європейській Фармакопеї

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
1	Agrimony	Argimoniae herba	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	репешок обыкновенный; репейничек лекарственный	парило звичайне	трава		ТШХ
2	Alchemilla	Alchemillae herba	<i>Alchemilla vulgaris</i> L. <i>sensu lato</i>	манжетка	приворотень	трава		ТСХ
3	Angelica root	Angelicae radix	<i>Angelica archangelica</i> L. (<i>Archangelica officinalis</i> Hoffm.)	дудник лекарственный	дудник	кореневища та корені		ТШХ
4	Aniseed	Anisi fructus	<i>Pimpinella anisum</i> L.	анис обыкновенный	аніс звичайний	плоди	ГФ XI, с. 281	ТШХ
5	Arnica flower	Arnicae flos	<i>Arnica montana</i> L.	арника горная	арніка гірська	квітки		ТШХ, ВЕРХ
6	Ash leaf	Fraxini folium	<i>Fraxinus excelsior</i> L. або <i>Fraxinus oxyphylla</i> M.Bieb.	ясень обыкновенный	ясен звичайний	листя		ТШХ, СФ-метод
7	Bearberry leaf	Uvae ursi folium	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	толокнянка обыкновенная	мучниця звичайна	листя	ГФ XI, с. 275	ТШХ, ВЕРХ
8	Belladonna leaf	Belladonnae folium	<i>Atropa belladonna</i> L.	красавка	беладонна звичайна	листя	ГФ XI, с. 251	ТШХ
9	Bilberry fruit, dried	Myrtilli fructus siccus	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	черника	чорниця	плоди висушені	ГФ XI, с. 291	ТШХ, СФ-метод
10	Bilberry fruit, fresh	Myrtilli fructus recens	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	черника	чорниця	плоди свіжі		ТШХ, СФ-метод
11	Birch leaf	Betulae folium	<i>Betula pendula</i> Roth та/або <i>Betula pubescens</i> Ehrh.	береза	береза	листя	ГФ XI, с. 298 (бруньки)	ТШХ, СФ-метод
12	Bitter-orange flower	Aurantii amari flos	<i>Citrus aurantium</i> L. ssp. <i>aurantium</i> (C. <i>aurantium</i> L. ssp. <i>amara</i> Engl.)	померанець горький	померанець гіркий	квітки		ТШХ, СФ-метод
13	Black horehound	Ballotae nigrae herba	<i>Ballota nigra</i> L.	белокудренник черный	м'яточник чорний	трава		ТШХ, СФ-метод
14	Bogbean leaf	Menyanthidis trifoliatae folium	<i>Menyanthes trifoliata</i> L.	вахта трехлистная	бобівник трилистий	листя	ГФ XI, с. 262	ТШХ
15	Boldo leaf	Boldi folium	<i>Peumus boldus</i> Molina	болдо	болдо	листя		ТШХ, ВЕРХ
16	Butcher's broom	Rusci rhizoma	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	иглица шиповатая	рускус шипуватий	кореневища		ТШХ, ВЕРХ
17	Calendula flower	Calendulae flos	<i>Calendula officinalis</i> L.	ноготки аптечные	нагідки лікарські	квітки	ГФ XI, с. 237	ТШХ, СФ-метод
18	Capsicum	Capsici fructus	<i>Capsicum annum</i> L. var <i>minimum</i> (Miller) Heiser та small-fruited varieties <i>Capsicus frutescens</i> L.	красный перец однолетний	перець стручковий однорічний	плоди		ТШХ, ВЕРХ
19	Caraway fruit	Carvi fructus	<i>Carum carvi</i> L.	тмин обыкновенный	кмин звичайний	плоди	ГФ XI, с. 282	ТШХ
20	Cascara	Rhamni purshianae cortex	<i>Rhamnus purshianus</i> D.C. (<i>Frangula purshiana</i> (D.C.) A. Gray ex J.C. Cooper)	жостер Пурена	жостір пурена	кора	ГФ XI, с. 293 (описані плоди жостеру проносного <i>Rhamnus cathartica</i> L.)	ТШХ, СФ-метод



Таблица 1 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
21	Centaury	Centaurii herba	<i>Centaurium erythraea</i> Rafn. (<i>C.minus</i> Moench, <i>C.umbellatum</i> Gilib., <i>Erythraea centaurium</i> (L.) Pers.)	золототисячник обыкновенный	золототисячник звичайний	трава	ГФ XI, с. 311	ТШХ
22	Centella	Centellae asiaticae herba	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	центелла азиатская	центала азійська	трава		ТШХ, ВЕРХ
23	Chamomile flower, roman	Chamomillae romanae flos	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All. (<i>Anthemis nobilis</i> L.)	ромашка римская	ромашка римська	квітки		ТШХ
24	Cinchona bark	Cinchonae cortex	<i>Cinchona pubescens</i> Vahl (<i>Cinchona succirubra</i> Pavon), <i>C.calisaya</i> (Weddell), <i>C.ledgeriana</i> (Moens ex Trimen)	хинное дерево	хінне дерево	кора		ТШХ, СФ-метод
25	Cinnamon	Cinnamomi cortex	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees.	коричное дерево	коричне дерево	кора		ТШХ
26	Clove	Caryophylli flos	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merril et L.M. Perry (<i>Eugenia caryophyllus</i> (C. Spreng.) Bull. et Harr.)	гвоздика	гвоздика	квітки		ТШХ
27	Cola	Colae semen	<i>Cola nitida</i> (Vent.) Schott et Endl. (<i>C. vera</i> K. Shcum.) та її var., що відомі як <i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott et Endl. (<i>Sterculia acuminata</i> (P. Beauv.)	кола блестящая и ее разновидности, известная как кола заостренная	кола блискача та її різновид, відомий як кола загострена	насіння		ТШХ, ВЕРХ
28	Coriander	Coriandri fructus	<i>Coriandrum sativum</i> L.	кориандр посевной	коріандр посівний	плоди		ТШХ
29	Couch grass rhizome	Graminis rhizoma	<i>Agropyron repens</i> (L.) Beauv. (<i>Elymus repens</i> (L.) Gould)	пырей ползучий	пирій повзучий	кореневища		
30	Devil's claw root	Harpagophyti radix	<i>Harpagophytum procumbens</i> D.C. та/або <i>H. zeyheri</i> Decne	лютик полевой	жовтець	корені		ТШХ, ВЕРХ
31	Digitalis leaf	Digitalis purpureae folium	<i>Digitalis purpurea</i> L.	наперстянка пурпурная	наперстянка пурпурова	листя	ГФ XI, с. 253 (описані наперстянка пурпурова та наперстянка великоцвіта (наперстянка крупноцветковая - <i>Digitalis grandiflora</i> Mill.))	ТШХ, СФ-метод
32	Dog rose	Rosae pseudo-fructus	<i>Rosa canina</i> L., <i>R. pendulina</i> L. та ін.	шиповник	шипшина	плоди	ГФ XI, с. 294 (описано 12 видів)	ТШХ, СФ-метод
33	Elder flower	Sambuci flos	<i>Sambucus nigra</i> L.	бузина черная	бузина чорна	квітки	ГФ XI, с. 246	ТШХ, СФ-метод
34	Eleutherococcus	Eleutherococci radix	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. et Maxim.) Maxim.	элеутерококк колючий	елеутерокок колючий	корені		ТШХ
35	Equisetum stem	Equiseti herba	<i>Equisetum arvense</i> L.	хвощ полевой	хвощ польовий	трава	ГФ XI, с. 318	ТШХ, СФ-метод



Таблиця 1 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
36	Eucalyptus leaf	Eucalypti folium	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	эвкалипт шариковый	евкаліпт кулястий	листя	ГФ XI, с. 257 (описаний евкаліпт прутковидний - эвкалипт прутьевидный - <i>Eucalyptus viminalis</i> Labill.)	ТШХ
37	Fennel, bitter	Foeniculi amari fructus	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller sp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	фенхель обыкновенный	фенхель звичайний	плоди гіркі		ТШХ, ГХ
38	Fennel, sweet	Foeniculi dulcis fructus	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller sp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (Miller) Thellung.	фенхель обыкновенный	фенхель звичайний	плоди солодкі	ГФ XI, с. 289	ТШХ, ГХ
39	Fenugreek	Trigonellae foenugraeci semen	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	пажитник "Греческое сено"	гуньба сінна			ТШХ
40	Feverfew	Tanacetii parthenii herba	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz Bip.	пижма девичья (пиретрум девичий)	пижмо дівоче (пиретрум дівочий)	трава	ГФ XI, с. 289 (пижмо звичайне - <i>Tanacetum vulgare</i> L.)	ТШХ, ВЕРХ
41	Frangula bark	Frangulae cortex	<i>Rhamnus frangula</i> L. (<i>Frangula alnus</i> Miller)	крушина ломкая, крушина ольховидная	крушина ламка	кора	ГФ XI, с. 230	ТШХ, СФ-метод
42	Gentian root	Gentianae radix	<i>Gentiana lutea</i> L.	горечавка желтая	тирлич жовтий	корені		ТШХ
43	Ginger	Zingiberis rhizoma	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	имбирь лекарственный	імбир лікарський	кореневища		ТШХ
44	Ginkgo leaf	Ginkgo folium	<i>Ginkgo biloba</i> L.	гинкго двулопастный	гінкго дволопатево	листя		ТШХ, ВЕРХ
45	Ginseng	Ginseng radix	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	женьшень	женьшень	корені	ГФ XI, с. 349	ТШХ, ВЕРХ
46	Goldenrod	Solidaginis herba	<i>Solidago gigantea</i> Ait або <i>S. canadensis</i> L.	золотарник канадский	золотушник канадський	трава		ТШХ, СФ-метод
47	Greater celandine	Chelidonii herba	<i>Chelidonium majus</i> L.	чистотел большой	чистотіл великий	трава	ГФ XI, с. 309	ТШХ, СФ-метод
48	Guar	Cyamopsisidis seminis pulvis	<i>Cyamopsis tetragonoloba</i> (L.) Taub.	циамопсис четырехлопастный	ціамопсис чотирилопастевий	насіння		ТШХ
49	Hamamelis leaf	Hamamelidis folium	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	гамамелис виргинский	гамамеліс вергінський	листя		ТШХ, СФ-метод
50	Hawthorn berries	Crataegi fructus	<i>Crataegus monogyna</i> Jacq. (Lindm.), або <i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) D.C. (синонім: <i>Crataegus oxyacantha</i> L.), або їх гібриди, або суміш цих несправжніх плодів.	боярышник однопестичный или боярышник сглаженный (синоним: боярышник колочий)	глід однаточковий або глід зглажений (синонім: глід колочий)	плоди	ГФ XI, с. 283 (12 видів, у тому числі й описані в ЄФ)	ТШХ, СФ-метод



Таблица 1 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
51	Hawthorn leaf and flower	Crataegi folium cum flore	<i>Crataegus monogyna</i> Jacq. (Lindm.), <i>C. laevigata</i> (Poiret) D.C. (<i>C. oxyacanthoides</i> Thuill.), або їх гібриди, або дуже рідко, інші європейські види <i>Crataegus</i> , включаючи <i>C. pentagyna</i> Waldst. et. Kit. ex Willd., <i>C. nigra</i> Waldst. et Kit., <i>C. azarolus</i> L.	боярышник однопестичный, или боярышник сглаженный (боярышник колючий), или их гибриды, или, очень редко, другие европейские виды боярышника, включая боярышник пятипестичный, боярышник черный, боярышник азарелля	глід одноматочковий, або глід згладжений (глід колочий), або їх гібриди, або, дуже рідко, інші європейські види глоду, включаючи глід п'ятистовпчиковий, глід чорний, глід азарелля	листя та квітки		ТШХ, СФ-метод
52	Hop strobile	Lupuli flos	<i>Humulus lupulus</i> L.	хмель обыкновенный	хміль звичайний	супліддя		ТШХ
53	Ipecacuanha root	Ipecacuanhae radix	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich., відома як Matto Grosso ipecacuanha, або <i>Cephaelis acuminata</i> Karsten, відома як Costa Rica ipecacuanha, або суміш двох видів	рвотный корень	бловотный корень	корені		ТШХ
54	Ispaghula husk	Plantaginis ovatae seminis tegumentum	<i>Plantago ovata</i> Forssk. (<i>P. ispaghula</i> Roxb.)	подорожник овальный	подорожник овальный	насіinne-ве лущпиння	ГФ XI, с. 264 (подорожник великий - подорожник большой - <i>Plantago major</i> L. (листя))	ТШХ
55	Ispaghula seed	Plantaginis ovatae semen	<i>Plantago ovata</i> Forssk. (<i>P. ispaghula</i> Roxb.)	подорожник овальный	подорожник овальный	насіння	ГФ XI, с. 264 (подорожник великий - подорожник большой - <i>Plantago major</i> L. (листя))	ТШХ
56	Java tea	Orthosiphonis folium	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth. (<i>O. aristatus</i> Miq.; <i>O. spicatus</i> Bak.)	ортосифон тычиночный (почечный чай)	ортосифон тичинковий (нирковий чай)	листя	ГФ XI, с. 267	ТШХ, ВЕРХ
57	Juniper	Juniperi pseudo-fructus	<i>Juniperus communis</i> L.	можжевельник обыкновенный	яловець звичайний	плоди несправжні	ГФ XI, с. 290	ТШХ
58	Knotgrass	Polygoni avicularis herba	<i>Polygonum aviculare</i> L.s.l.	горец птичий (спорыш)	спориш звичайний	трава	ГФ XI, с. 330	ТШХ, СФ-метод
59	Lavender flower	Lavandulae flos	<i>Lavandula angustifolia</i> P. Mill. (<i>L. officinalis</i> Chaix)	лаванда узколистная	лаванда вузьколиста	квітки		ТШХ, ГХ
60	Lime flower	Tiliae flos	<i>Tilia cordata</i> Miller, <i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>Tilia vulgaris</i> Heyne або їх суміш	липа сердцевидная, липа широколистная или их смесь	липа сердцевидна, липа широколиста або їх суміш	квітки	ГФ XI, с. 249	ТШХ
61	Liquorice root	Liquiritiae radix	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	солодка голая	сододка гола	корені		ТШХ, ВЕРХ
62	Loosestrife	Lythri herba	<i>Lythrum salicaria</i> L.	дербенник иволистый	плакун верболистый	трава		ТШХ



Таблиця 1 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
63	Lovage root	Levisticum radix	<i>Levisticum officinale</i> Koch.	любисток лекарственный	любисток лікарський	корені		ТШХ
64	Mallow flower	Malvae sylvestris flos	<i>Malva sylvestris</i> L.	просвірник лесной	калачики лісові (мальва лісова)	квітки		ТШХ
65	Marshmallow leaf	Althaeae folium	<i>Althaea officinalis</i> L.	алтей лекарственный	алтея лікарська	листя		ТШХ
66	Marshmallow root	Althaeae radix	<i>Althaea officinalis</i> L.	алтей лекарственный	алтея лікарська	корені	ГФ XI, с. 343 (крім описаного виду, ще алтея армянська - алтей армянский - <i>Althaea armeniaca</i> Ten.)	
67	Matricaria flower	Matricariae flos	<i>Matricaria recutita</i> L. (<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert)	ромашка лекарственная	ромашка лікарська	квітки	ГФ XI, с. 239	ТШХ
68	Meadowsweet	Filipendulae ulmariae herba	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. = (<i>Spiraea ulmaria</i> L.)	лабазник иволистый = таволга вязолистная	гадючник в'язолистий	трава		ТШХ
69	Melissa leaf	Melissae folium	<i>Melissa officinalis</i> L.	мелисса лекарственная	меліса лікарська	листя		ТШХ, СФ-метод
70	Motherwort	Leonuri cardiaca herba	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	пустырник обыкновенный	собача кропива звичайна	трава	ГФ XI, с. 327 (крім описаного виду, ще собача кропива п'ятилопатева - пустырник пятилопастный - <i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.)	ТШХ, СФ-метод
71	Mullein flower	Verbasci flos	<i>Verbascum thapsus</i> L., <i>V. densiflorum</i> Bertol. (<i>V. thapsiforme</i> Schrad), <i>V. phlomoides</i> L.	коровяк обыкновенный; коровяк скипетровидный, коровяк высокий, коровяк лекарственный	дивина ведмежа, ведмеже вухо; дивина скіпетровидна, дивина густоквіткова; дивина залізняковидна, дивина лікарська	квітки		ТШХ
72	Oak bark	Quercus cortex	<i>Quercus robur</i> L., <i>Q. petraea</i> (Matt.) Liebl, <i>Q. pubescens</i> Willd.	дуб обыкновенный (черешчатый), дуб скальный, дуб опушенный	дуб звичайний, дуб скельний, дуб опушений	кора	ГФ XI, с. 233 (описані два перші види)	
73	Oregano	Origanum herba	<i>Origanum onites</i> L. або <i>Origanum vulgare</i> L. subsp. <i>hirtum</i> (Link) Ietsw.	душица критская или душица обыкновенная	материнка критська, материнка звичайна	трава	ГФ XI, с. 328 (описана тільки материнка звичайна)	ТШХ, ГХ



Таблица 1 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
74	Passion flower	Passiflorae herba	<i>Passiflora incarnata</i> L.	пассифлора мясo-красная	пасифлора м'ясо-червона	квітки		ТШХ, СФ-метод
75	Peppermint leaf	Menthae piperitae folium	<i>Mentha × piperita</i> L.	мята перечная	м'ята перцева	листя	ГФ XI, с. 261	ТШХ
76	Primula root	Primulae radix	<i>Primula veris</i> L. або <i>Primula elatior</i> (L.) Hill.	первоцвет весенний, первоцвет высокий	первоцвіт весняний, первоцвіт високий	корені		ТШХ
77	Restharrow root	Ononidis radix	<i>Ononis spinosa</i> L.	стальник полевой (пашенный)	вовчуг польовий	корені	ГФ XI, с. 350	ТШХ
78	Rhatany root	Ratanhia radix	<i>Krameria triandra</i> Ruiz and Pavon	ратания	ратанія	корені		ТШХ
79	Rhubarb	Rhei radix	<i>Rheum palmatum</i> L. або <i>Rheum officinale</i> Baillon, або гібриди цих двох видів, або їх суміш	ревень дланевидный ревень тангутский	ревінь пальчастий, ревінь тангутський	корені	ГФ XI, с. 352	ТШХ, СФ-метод
80	Ribwort plantain	Plantaginis lanceolatae folium	<i>Plantago lanceolata</i> L.s.l.	подорожник ландцетлистный	подорожник ландцетлистий	листя	ГФ XI, с. 264 (подорожник великий - подорожник большой - <i>Plantago major</i> L.)	ТШХ, СФ-метод
81	Roselle	Hibisci sabdariffae flos	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	гибискус (бамия)	гібіск, гібіскус (мальва червона)	квітки		ТШХ, СФ-метод
82	Rosemary leaf	Rosmarini folium	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	розмарин лекарственный	розмарин лікарський	листя		ТШХ, СФ-метод
83	Sage leaf (Salvia officinalis)	Salviae officinalis folium	<i>Salvia officinalis</i> L.	шалфей лекарственный	шавлія лікарська	листя	ГФ XI, с. 268	ТШХ
84	Sage leaf, three-lobel	Salviae trilobae folium	<i>Salvia fruticosa</i> Mill. (<i>S. triloba</i> L. fil).	шалфей трехлопастный	шавлія трилопатева	листя	ГФ XI, с. 268 (описана тільки шавлія лікарська)	ТШХ
85	Saw palmetto fruit	Sabaliss serrulatae fructus	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) Small. (<i>Sabal serrulata</i> (Michaux) Nichols)	пальма сереноа	пальма сереноа	плоди		ТШХ, ГХ
86	Senega root	Polygalae radix	<i>Polygala senega</i> L.	истод сенега	китятки сенега	корені		ТШХ
87	Senna leaf	Sennae folium	<i>Cassia senna</i> L. (<i>C. acutifolia</i> Delile), відома як Alexandrian або Khar-toum senna, або <i>Cassia angustifolia</i> Vahl., відома як Tinnevelly senna, або суміш цих двох видів.	кассия остролистная, кассия узколистная	касія гостролиста, касія вузьколиста	листя	ГФ XI, с. 269 (описана тільки касія гостролиста)	ТШХ, СФ-метод
88	Senna pods, Alexandrian	Sennae fructus acutifoliae	<i>Cassia senna</i> L. (<i>C. acutifolia</i> Delile)	кассия остролистная	касія гостролиста	плоди (стручки)	ГФ XI, с. 269 (касія гостролиста - листя)	ТШХ, СФ-метод
89	Senna pods, Tinnevelly	Sennae fructus angustifoliae	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	кассия узколистная	касія вузьколиста	плоди (стручки)	ГФ XI, с. 269 (касія гостролиста - листя)	ТШХ, СФ-метод



Таблиця 1 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	частина рослини, що використовується	ГФ XI (сторінка)	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
90	St. John's wort	Hyperici herba	<i>Hypericum perforatum</i> L.	зверобой продырявленный	звіробій звичайний	трава	ГФ XI, с. 323 (крім даного виду ще звіробій плямистий (звіробій чотиригранний) - зверобой пятнистый (зверобой четырехгранный) -Hypericum maculatum Crantz (H. Quadrangulum L.)	ТШХ, СФ-метод
91	Star anise	Anisi stellati fructus	<i>Illicium verum</i> Hooker fil.	анис звездчатый, бадьян обыкновенный	зірчастий аніс	плоди		ТШХ
92	Stramonium leaf	Stramonii folium	<i>Datura stramonium</i> L.	дурман обыкновенный	дурман звичайний	листя	ГФ XI, с. 272	ТШХ
93	Thyme	Thymi herba	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>Thymus zygis</i> L. або суміш цих двох видів	тимьян обыкновенный или тимьян цигис (лесной)	чебрець звичайний або чебрець цигіс (лісовий)	трава	ГФ XI, с. 339 (описаний чебрець звичайний)	ТШХ, ГХ
94	Tormentil	Tormentillae rhizoma	<i>Potentilla erecta</i> (L.) Raeusch. (<i>P. tormentilla</i> Stokes).	лапчатка прямостоячая	перстач прямостоячий (калган)	кореневища		ТШХ
95	Turmeric, Javanese	Curcumae xanthorrhizae rhizoma	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb. (<i>C. xanthorrhiza</i> D. Dietrich)	турмерик (куркума) яванский	турмерик (куркума) яванський	кореневища		ТШХ, СФ-метод
96	Valerian root	Valerianae radix	<i>Valeriana officinalis</i> L. s.l.	валериана лекарственная	валериана лікарська	кореневища та корені	ГФ XI, с. 369	ТШХ, ВЕРХ
97	Wild pansy (Flowering aerial parts)	Violae herba cum floris	<i>Viola arvensis</i> Murray та/або <i>Viola tricolor</i> L.	фиалка полевая и/или фиалка трехцветная	фіалка польова та/або фіалка триколірна	трава	ГФ XI, с. 340	ТШХ, СФ-метод
98	Wild thyme	Serpylli herba	<i>Thymus serpyllum</i> L.s.l.	тимьян ползучий (чабрец)	чебрець повзучий	трава	ГФ XI, с. 338	ТШХ
99	Willow bark	Salicis cortex	<i>Salix purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill, <i>S. fragilis</i> L.	ива пурпурная, ива ломкая	верба пурпурова, верба ламка	кора		ТШХ, ВЕРХ
100	Wormwood	Absinthii herba	<i>Artemisia absinthium</i> L.	полынь горькая	полин гіркий	трава	ГФ XI, с. 303	ТШХ
101	Yarrow	Millefolii herba	<i>Achillea millefolium</i> L.	тысячелистник обыкновенный	деревій звичайний	трава	ГФ XI, с. 325	ТШХ, СФ-метод

полевого, корні аралии маньчжурской, корневище и корні родиолы розовой), бумажной хроматографии — 2 (листя вахты трехлистной, трава череды). Для количественного определения применяется только одна методика ГХ (побеги багульника болотного) и одна методика ТСХ (цветки боярышника - хроматоспектрофотометрия). В остальных случаях преобладает спектрофотометрия или

определение эфирного масла, а для сердечных гликозидов - биологические методы.

Отсутствие хроматографических испытаний в ГФ XI компенсируется описанием внешних признаков и микроскопией, которые представлены в ней обычно гораздо более обширно и в редакции, отличной от ЕФ.

В ЕФ (Табл. 1-3) для каждого вида ЛРС обязательно используются хроматографические

Таблиця 2

Рослинні олії, описані в Європейській Фармакопеї

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва препарату	українська назва препарату	препарат	ГФ XI	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
1	Almond oil, refined	Amygdalae oleum raffinatum	із насіння <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var. <i>dulcis</i> або <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var. <i>amara</i> (D.C.) Buchheim	миндальное масло рафинированное	мигдальна олія рафінована	олія		СФ-метод; ГХ
2	Almond oil, virgin	Amygdalae oleum virginale	із насіння <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var. <i>dulcis</i> або <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var. <i>amara</i> (D.C.) Buchheim	миндальное масло нерафинированное	мигдальна олія нерафінована	олія		СФ-метод; ГХ
3	Anise oil	Anisi aetheroleum	із плодів <i>Pimpinella anisum</i> L. або <i>Illicium verum</i> Hook. fil.	анисовое масло	анісова олія	олія		ТШХ; ГХ
4	Arachis oil, hydrogenated	Arachidis oleum hydrogenatum	із насіння <i>Arachis hypogaea</i> L.	арахисовое масло гидрогенизированное	арахісова олія гідрогенізована	олія		ТШХ, ГХ, атомно-абсорб. спектрометрія
5	Arachis oil, refined	Arachidis oleum raffinatum	із насіння <i>Arachis hypogaea</i> L.	арахисовое масло рафинированное	арахісова олія рафінована	олія		ТШХ, ГХ
6	Bitter-fennel fruit oil	Foeniculi amari fructus aetheroleum	із плодів <i>Foeniculum vulgare</i> Miller, ssp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	фенхеля горького плодов эфирное масло	фенхело гіркої плодів ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
7	Bitter-orange-flower oil	Aurantii amari floris aetheroleum	із квіток <i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>aurantium</i> (C. <i>aurantium</i> L. subsp. <i>amara</i> Engl.)	померанца, апельсина горького эфирное масло	померанцю ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
8	Cassia oil	Cinnamomi cassiae aetheroleum	із листя та молодих пагонів <i>Cinnamomum cassia</i> Blume (C. <i>aromaticum</i> Nees)	корицы эфирное масло	кориці ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
9	Castor oil, hydrogenated	Ricini oleum hydrogenatum		кастовое масло гидрогенизированное	рицинова олія гідрогенізована	олія		ТШХ, ГХ, атомно-абсорб. спектрометрія
10	Castor oil, virgin	Ricini oleum virginale	із насіння <i>Ricinus communis</i> L.	кастовое масло	рицинова олія	олія		СФ-метод; ГХ
11	Cinnamon bark oil, Ceylon	Cinnamomi zeylanicii corticis aetheroleum	із кори пагонів <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees (C. <i>Verum</i> J.S. Presl.)	коричного дерева коры эфирное масло	коричного дерева кори ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
12	Cinnamon leaf oil, Ceylon	Cinnamomi zeylanicii folii aetheroleum	із листя <i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl.	коричного дерева листьев эфирное масло	коричного дерева листя ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
13	Citronella oil	Citronellae aetheroleum	із надземних частин <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt.	цитронеллы (померанцевой травы, лимонного сорго) эфирное масло	цитронели (померанцевої трави, лимонного сорго) ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
14	Clary sage oil	Salviae sclareae aetheroleum	<i>Salvia sclarea</i> L.	шалфея мускатного эфирное масло	шавлії мускатної ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
15	Clove oil	Caryophylli floris aetheroleum	із бутонів <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill та L.M. Perry (<i>Eugenia caryophyllus</i> C. Spring, Bull. et Harr.)	гвоздичное эфирное масло	гвоздикова олія	олія		ТШХ, ГХ
16	Coconut oil, refined	Cocois oleum raffinatum	<i>Cocos nucifera</i> L.	кокосовое масло, рафинированное	кокосова олія, рафінована	олія		ГХ
17	Cottonseed oil, hydrogenated	Gossypii oleum hydrogenatum	із насіння <i>Gossypium hirsutum</i> L. або інших видів <i>Gossypium</i>	хлопковое масло гидрогенизированное	бавовняна олія	олія		ГХ, атомно-абсорб. спектр.



Таблиця 2 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва препарату	українська назва препарату	препарат	ГФ XI	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
18	Eucalyptus oil	Eucalypti aetheroleum	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>Eucalyptus fruticetorum</i> F. von Mueller (<i>Eucalyptus polybractea</i> R.T. Baker, <i>Eucalyptus smithii</i> R.T. Baker)	эвкалиптовое эфирное масло	евкаліптова ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
19	Juniper oil	Juniperi aetheroleum	із шишкоягід <i>Juniperus communis</i> L.	можжевельное эфирное масло	ялівцева ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
20	Lavender oil	Lavandulae aetheroleum	<i>Lavandula angustifolia</i> Miller (<i>Lavandula officinalis</i> Chaix)	лавандовое эфирное масло	лавандова ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
21	Lemon oil	Limonis aetheroleum	із шкірки <i>Citrus limon</i> (L.) Burman fil.	лимонное масло	лимонна ефірна олія	олія		ТШХ, СФ-метод, ГХ
22	Linseed oil, virgin	Lini oleum virginale	із насіння <i>Linum usitatissimum</i> L.	льняное масло	ляна олія	олія		ТШХ, ГХ
23	Maize oil, refined	Maydis oleum raffinatum	із насіння <i>Zea mays</i> L.	кукурудзане масло рафинированное	кукурудзяна олія рафінована	олія		ТШХ, ГХ
24	Matricaria oil	Matricariae aetheroleum	<i>Matricaria recutita</i> L. (<i>Chamomilla recutita</i> L. Rauschert)	ромашковое эфирное масло	ромашкова ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
25	Mint oil, partly dementholised	Menthae arvensis aetheroleum partim mentholi privum	із квітучих надземних частин <i>Mentha canadensis</i> L. (syn. <i>M. arvensis</i> L. var. <i>glabrata</i> (Benth) Fern., <i>M. arvensis</i> var. <i>piperascens</i> Maliny. Ex Holmes)	мятное масло, частично дementeлизованное	м'ятна олія, частково дementeализована	олія		ТШХ, ГХ
26	Nutmeg oil	Myristicae fragrantis aetheroleum	із ядер <i>Myristica fragrans</i> Houtt	мускатное эфирное масло	мускатна ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
27	Olive oil, refined	Olivae oleum raffinatum	із плодів <i>Olea europaea</i> L.	оливковое масло рафинированное	оливкова олія рафінована	олія		ТШХ, СФ-метод, ГХ
28	Olive oil, virgin	Olivae oleum virginale	із плодів <i>Olea europaea</i> L.	оливковое масло	оливкова олія	олія		ТШХ, СФ-метод, ГХ
29	Peppermint oil	Menthae piperitae aetheroleum	із квітучих рослин <i>Mentha</i> × <i>piperita</i> L.	мяты перечной эфирное масло	м'ятни перцевої ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
30	Rapeseed oil, refined	Rapae oleum raffinatum	із насіння <i>Brassica napus</i> L. та <i>Brassica campestris</i> L.	рапсовое масло рафинированное	рапсова олія рафінована	олія		ТШХ, ГХ
31	Rosemary oil	Rosmarini aetheroleum	із квітучих надземних частин <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	розмариновое масло	розмаринова олія	олія		ТШХ, ГХ
32	Sesame oil, refined	Sesami oleum raffinatum	із насіння <i>Sesamum indicum</i> L.	кунжутное масло рафинированное	кунжутова олія рафінована	олія		ТШХ, ВЕРХ
33	Soya-bean oil, hydrogenated	Soiae oleum hydrogenatum	із насіння <i>Glycine soja</i> Sieb. та Zucc. та <i>Glycine max</i> (L.) Merr. (<i>G. hispida</i> (Moench) Maxim.	соевое масло, гидрогенизированное	соєва олія, гідрогенізована	олія		ГХ, атомно-абсорб. спектр.
34	Soya-bean oil, refined	Soiae oleum raffinatum	із насіння <i>Glycine soja</i> Sieb. та Zucc. та <i>Glycine max</i> (L.) Merr. (<i>G. hispida</i> (Moench) Maxim.	соевое масло рафинированное	соєва олія рафінована	олія		ГХ
35	Sunflower oil, refined	Helianthi annui oleum raffinatum	із насіння <i>Helianthus annuus</i> C.	подсолнечное масло рафинированное	соняшникова олія рафінована	олія		ТШХ, ГХ



Таблица 2 (продолжение)

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва препарату	українська назва препарату	препарат	ГФ XI	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
36	Tea tree oil	Melaleuca aetheroleum	із пагонів <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden and Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller та/або інші види <i>Melaleuca</i>	чайного дерева эфирное масло	чайного дерева ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
37	Thyme oil	Thymi aetheroleum	із квітучих надземних частин <i>Thymus vulgaris</i> L. або <i>T. zygis</i> Loefl. ex L. або суміші обох видів	чабреца эфирное масло	чебрецю ефірна олія	олія		ТШХ, ГХ
38	Wheat-germ oil, refined	Tritici aestivi oleum raffinatium	із зародків зерен <i>Triticum aestivum</i> L.	пшеницы зародышей зерен масло рафинированное	пшениці зародків зерен олія рафінована	олія		ТШХ, ГХ
39	Wheat-germ oil, virgin	Tritici aestivi oleum virginale	із зародків зерен <i>Triticum aestivum</i> L.	пшеницы зародышей зерен масло	пшениці зародків зерен олія	олія		ТШХ, ГХ

Таблица 3

Продукты растительного происхождения, описаны в Европейской Фармакопее

№	англійська назва монографії ЄФ	латинська назва монографії ЄФ	латинська назва ЛРС (у вступній частині) монографії ЄФ	російська назва ЛРС	українська назва ЛРС	назва речовини	ГФ XI	наявність в ЄФ хроматографічних та спектрометр. методик
1	Acacia	Acaciae gummi	<i>Acacia senegal</i> L.	акация	акація			
2	Aloes, barbados	Aloe barbadensis	<i>Aloe barbadensis</i> Miller	алоэ барбадосское	алоє барбадоське	сік		ТШХ, СФ-метод
3	Aloes, cape	Aloe capensis	<i>Aloe ferox</i> Miller	алоэ ферокс	алоє ферокс	сік		СФ-метод; ГХ
4	Carnauba wax	Cera carnauba	<i>Copernicia cerifera</i> Mart.	карнаубский воск	карнаубський віск	віск		ТШХ
5	Guar galactomannan	Guar galactomannanum	із насіння <i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (L.) Taub.	циамопсис четырёхлопастный	ціамопсис чотирилопатевиий			ТШХ
6	Myrrh	Myrrha	<i>Commiphora molmol</i> Engler та/або інші види <i>Commiphora</i>	коммифора мольмоль	коміфора мольмоль	мирра		ТШХ
7	Opium, raw	Opium crudum	<i>Papaver somniferum</i> L.	мак снотворный	мак снодійний	опіум		ТШХ, ВЕРХ
8	Tragacanth	Tragacantha	<i>Astragalus gummifer</i> Labill. та деякі інші види <i>Astragalus</i> із Західної Азії	астрагал камеденосный	астрагал камедіносний	трагакант		ТШХ

методы: ТСХ, ВЭЖХ, ГХ. Поскольку для отечественного ЛРС результаты исследований с помощью этих методов отсутствуют, невозможно с определенностью сказать, соответствует ли отечественное ЛРС требованиям монографий ЕФ или нет. Причиной этого является сокращение производства фитохимических препаратов в 1990-е годы, которое привело к сокращению аналитических исследований по фитохимии. Имеющиеся ограниченные аналитические исследования [5] свидетельствуют о том, что отечественное ЛРС может не соответствовать требованиям ЕФ

по содержанию активных компонентов.

Причин такого несоответствия несколько:

1. ЕФ описывает, в значительной степени, требования к ЛРС, которое специально выращивается в стандартизованных условиях. Подобный подход к использованию ЛРС характерен и для других стран [6]. Для Украины же характерно широкое использование также и дикорастущего сырья [7].

2. Предпочтительное применение в странах ЕС специально выращиваемого ЛРС приводит к селекции растений по требованиям монографий ЕФ. В Украине же селекция по

количественному содержанию конкретных веществ проводилась лишь для достаточно ограниченного количества ЛРС. Разработчики монографий ГФ XI и АНД опирались на обобщенные результаты, полученные при сборе дикорастущего и культивируемого ЛРС на протяжении нескольких лет.

3. Природные условия Украины отличаются от природных условий ряда стран ЕС, и это влияет на качество ЛРС.

Отметим, что требования ГФ XI к отечественному ЛРС на стадии разработки ГФ XI считались достаточными, т.к. готовые лекарственные средства (ГЛС) из него (настойки, экстракты, комбинированные препараты и т.д.) прошли клинические исследования и показали необходимую эффективность.

2. Причины отсутствия в ГФУ монографий на лекарственное растительное сырье

Поскольку Украина является наблюдателем в ЕФ и взяла курс на интеграцию в Европейский Союз (ЕС), ГФУ гармонизована с ЕФ. В соответствии с концепцией построения ГФУ [8], монография на ЛРС должна включать в себя европейскую часть, являющуюся переводом соответствующей монографии ЕФ, и национальную часть, которая не противоречит европейской, но дополняет и уточняет ее. Введение требований ГФ XI в национальную часть монографий ГФУ на ЛРС приведет к противоречию этих требований с европейской частью, и поэтому, в большинстве случаев, недопустимо. Простое копирование требований ГФ XI в ГФУ бессмысленно — лучше прямо пользоваться ГФ XI. Разработка же национальных монографий на ЛРС, отвечающих современным требованиям (прежде всего, по контролю хроматографического профиля и количественному содержанию биологически активных веществ) — дорогостоящая и длительная процедура, требующая систематических исследований большого количества серий ЛРС, охватывающих разные годы, регионы и время сбора. Кроме того, разработанные таким образом «самобытные» монографии изолируют Украину от ЕС и противоречат ее курсу на европейскую интеграцию. Механическое же введение требований монографий ЕФ в ГФУ сразу делает почти все отечественное ЛРС нефармакопейным. ГФУ становится при этом бесполезной.

Отечественными предприятиями ранее использовалось преимущественно отечественное ЛРС. Поэтому монографии ЕФ на

ЛРС не были востребованы в Украине и не были введены ни в ГФУ, ни в Дополнение 1 к ГФУ.

3. Актуальность введения в ГФУ монографий на ЛРС

За последние годы произошли очень серьезные изменения. Падение производства растительных препаратов в 1990-е годы привело к сокращению культивирования и сбора ЛРС. Затем, когда наметился устойчивый рост спроса и производства лекарственных растительных препаратов, предприятиям-изготовителям растительных ГЛС пришлось столкнуться с проблемой мелких поставщиков ЛРС, которые часто предлагали ЛРС нестандартное и неадекватного качества. Это привело к тому, что этим предприятиям оказалось нередко выгоднее завозить ЛРС из-за рубежа (напомним, что к импортному ЛРС относится и ЛРС из стран СНГ). Кроме того, воспроизводство некоторых препаратов-генериков потребовало импорта в Украину ЛРС, которое в ней не произрастает (например, раувольфия, гинкго билоба и др.). На все это накладывается и растущая заинтересованность отечественных предприятий в качестве выпускаемой продукции, а значит и в качестве исходного ЛРС.

В этой ситуации требования монографий ЕФ на ЛРС оказались востребованными, и некоторые предприятия их уже давно применяют, поскольку уровень статей ГФ XI и других отечественных АНД их уже не удовлетворяет. Таким образом, созрели условия для введения требований ЕФ на ЛРС в ГФУ.

Однако все перечисленные в п. 2 факторы продолжают действовать. Как же ввести монографии ЕФ на ЛРС в ГФУ?

4. Предлагаемая концепция введения монографий на ЛРС в ГФУ

Учитывая вышесказанное, можно предложить следующую концепцию введения монографий на ЛРС в ГФУ.

1. Монографии ГФУ на ЛРС на первом этапе должны представлять собой перевод соответствующих монографий ЕФ (в том случае, если они имеются). По мере накопления экспериментального материала о применении их к отечественному ЛРС будет вводиться необходимая национальная часть.

2. Все ГЛС, которые регистрируются после ввода в действие соответствующих монографий ГФУ на ЛРС (обычно это через 6 месяцев после публикации), должны использо-

вать ЛРС, соответствующее этим монографиям.

3. ГЛС, зарегистрированные до ввода в действие соответствующих монографий ГФУ на ЛРС, могут по-прежнему контролировать качество исходного ЛРС по ГФ XI или другим действующим АНД. Сроки перевода их на требования монографий ГФУ определяются регистрирующими органами. По желанию производителей, они могут раньше перейти на требования монографий ГФУ.

4. Все ЛРС, которое импортируется в Украину (в том числе, и из стран СНГ), должно отвечать требованиям соответствующих монографий ГФУ.

Пункт 1 констатирует тот факт, что мы пока не располагаем достаточным сравнительным (с ЕФ) материалом для введения обоснованной национальной части на ЛРС. Казалось бы, можно ввести в национальную часть описание внешних признаков и микроскопию из ГФ XI, но эти разделы не всегда соответствуют ЕФ. А ведь, как говорилось выше, часть ЛРС импортируется из-за рубежа. Зачем же вводить дополнительные требования (без какой-либо четко выраженной цели), если требования ЕФ являются достаточными? Подобные же соображения можно высказать и против введения в национальную часть раздела ГФ XI «Числовые показатели» (эти показатели часто не соответствуют ЕФ или отсутствуют в ЕФ), не говоря уже о разделе «Упаковка» (который в таком подробном виде не соответствует целям Фармакопей). Разделы «Срок годности» и «Фармакологическое действие» не являются предметом монографий ГФУ.

В этой связи интересным представляется опыт Чешской Фармакопей (ЧФ). Монографии ЧФ на ЛРС являются, как правило, переводом соответствующих монографий ЕФ. Если монография на определенный вид ЛРС в ЕФ отсутствует, в ЧФ, при необходимости, вводится национальная статья. Однако, при введении в ЕФ соответствующей монографии, она вводится в ЧФ взамен национальной. Примером этому может служить монография на листья и цветки боярышника. В ЧФ, 97 [9] присутствует национальная статья на этот вид ЛРС (в ЕФ, 97 подобная монография отсутствует). С введением в ЕФ 4-го изд. [10] монографии на листья и цветки боярышника данная монография была введена в ЧФ взамен национальной [11].

Возникает вопрос о возможности введения в национальную часть методик и положений,

альтернативных или дополнительных европейской части. Для того чтобы такие методики или положения были введены в ГФУ, необходимо провести обширный сравнительный анализ по ЕФ и альтернативным методикам. Возникает вопрос об источниках финансирования этих работ. В некоторых случаях такие систематические исследования проводятся в рамках научных программ отраслевых научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений. Однако данные работы слишком малочисленны (по сравнению с номенклатурой ЛРС), поскольку требуют больших материальных затрат. Поэтому финансировать данные исследования придется, как это и принято в мировой практике, заинтересованным предприятиям. Если таких заинтересованных предприятий нет, значит нет и необходимости в альтернативных или дополнительных методиках и положениях.

Пункт 2 преследует главную цель — остановить разработку ГЛС, использующих ЛРС, не отвечающее требованиям ГФУ. Это касается и воспроизводства уже имеющихся ГЛС. В противном случае по-прежнему будут появляться ГЛС, использующие ЛРС, не отвечающее требованиям ЕФ. Данный пункт создает также некоторый стимул для культивирования ЛРС, отвечающего европейским нормам.

Пункт 3 дает возможность производить уже зарегистрированные ГЛС на основе старых требований к ЛРС, т.е. не мешает работать производителям фитопрепаратов. Сроки их перевода на требования ГФУ будут определяться регистрирующими органами в соответствии с налаживанием в Украине производства сырья, соответствующего европейским требованиям, а также со спецификой конкретного ГЛС.

Пункт 4 затрудняет импорт в Украину ЛРС, не соответствующего европейским требованиям, защищая этим как отечественного производителя, так и потребителя.

5. Проблемы составления монографий ГФУ на ЛРС

Для удобства анализа выделим следующие группы ЛРС:

1. Растения, описанные и в ЕФ, и в ГФ XI. Их всего более 30 видов.
2. Растения, описанные и в ЕФ, и в ГФ XI, но для которых описаны различные морфологические части.

Например, для березы в ЕФ — листья, в ГФ XI — почки и др.

3. Растения, описанные и в ЕФ, и в ГФ XI, но для которых описаны различные виды.

Например, в ЕФ описан эвкалипт шариковый (*Eucalyptus globulus* Labill.), в ГФ XI — эвкалипт прутьевидный (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

4. Растения, описанные в ЕФ и не описанные в ГФ XI. Их более 50 видов.

5. Растения, описанные в ГФ XI и не описанные в ЕФ. Их около 40 видов.

Растения, условно отнесенные ко 2, 3 и 4 группам, очевидно, без каких-либо трудностей могут быть описаны в ГФУ в соответствии с требованиями ЕФ. Это прежде всего касается растений мировой флоры, используемых фармацевтическими производителями Украины в качестве сырья (растения 4 группы). В этом случае монографии ГФУ могут быть использованы для входного контроля качества.

Для ЛРС, не описанного в ЕФ (5 группа), могут быть составлены национальные монографии. Однако при этом необходимо учитывать накопленный мировой опыт анализа данного лекарственного растительного сырья. Это, прежде всего, требования ведущих Фармакопей (Немецкой, Французской и др.), Всемирной Организации Здравоохранения, изложенные в монографиях на лекарственные растения, Руководящих указаний ЕС [8] и др. документов. В том случае, если разработанная монография не отвечает этим требованиям, а являются просто копией соответствующей монографии ГФ XI или АНД такого же уровня, нет необходимости во введении ее в ГФУ. Безусловно, разработка таких монографий требует соответствующего финансирования разработчиков (обычно это отраслевые научно-исследовательские институты и высшие учебные заведения) со стороны заинтересованных предприятий.

При составлении монографий ГФУ на лекарственные растения определенные трудности возникнут с названиями растений на украинском языке. При составлении таблицы использованы названия, приведенные в известных источниках [9, 10, 11], однако этот вопрос нуждается в дальнейшей проработке и обсуждении.

Как видно из Табл. 1, латинское название монографии в ЕФ отличается от такового в ГФ XI. В этом случае название растения на медицинской латыни следует, по-видимому, привести в национальной части статьи.

Таким образом, проблема представления лекарственного растительного сырья в Госу-

дарственной Фармакопее Украины выдвигает перед разработчиками целый ряд задач, важнейшая из которых — исходя из практической направленности монографий ГФУ, найти необходимое соотношение между европейскими и национальными требованиями к качеству лекарственного растительного сырья.

Фармакопейный центр приглашает всех заинтересованных лиц принять участие в обсуждении данной проблемы.

Выводы

Проведен анализ возможности гармонизации отечественных требований на лекарственное растительное сырье с требованиями Европейской Фармакопеи. Предложена для обсуждения концепция введения требований монографий Европейской Фармакопеи в Государственную Фармакопею Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 531 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 1. - Харків: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
3. European Pharmacopoeia. 4th Edition, 4.7. - 2003. - CD-ROM version.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
5. Сур С.В. Архипова Н.Н., Макаренко А.Г., Лесик И.П. Хромато-масс-спектрометрическое изучение состава и обоснование критериев для стандартизации касторового масла // Фізіологічно активні речовини. - 2001. - № 2. - С. 30-32.
6. Wenyuan Gao, Wei Jia, Hongquan Duan, Luqi Huang, Xiaohu Xiao, Peigen Xiao, Kee-Yoep Peak. Good Agriculture Practice (GAP) and Sustainable Resource Utilization of Chinese Materia Medica // Plant Biotechnology. — 2002. — Vol. 4 (3). — P. 103-107.
7. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990. — 333 с.
8. Гризодуб О.І. Основні принципи, покладені в основу Державної Фармакопеї України. Питання введення в дію та правовий статус Державної Фармакопеї України // Фармаком. — 2002. - № 1. - С. 2-6.
9. Český Lekopis 1997. - 2 dil. — Praga: Grada Publishing, spol. s. r. o., 1997 — S. 1491-1492.
10. European Pharmacopoeia, 4th ed. — Strasbourg, 2002. — 2416 p.
11. Český Lekopis 1997. - Dopl. 2000. — Praga: Grada Publishing, spol. s. r. o., 2000 — S. 5854-5857.
12. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 1999. — Volume 1. — 299 p.
13. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2002. — Volume 2. — 357 p.

14. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: Морион, 2001. — 472 с.
15. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. — 544 с.
16. Смик Г.К. Корисні та рідкісні рослини України: Словник-довідник народних назв. — К.: УРЕ, 1991. — 416 с.
17. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія / За ред. В.М. Ковальова. — Харків: Прапор, 2000. — 703 с.

Резюме

Гризодуб О.І., Георгієвський Г.В., Тихоненко Т.М., Георгієвський В.П.

Проблеми введення монографій на лікарську рослину сировину у Державну Фармакопею України

Показано необхідність введення у Державну Фармакопею України (ДФУ) монографій на лікарську рослину сировину (ЛРС). На підставі аналізу можливості гармонізації вимог Європейської Фармакопеї (ЄФ) з вітчизняними вимогами на ЛРС для всебічного обговорення запропонована концепція представлення монографій на ЛРС у ДФУ.

Summary

Grisodub A.I., Georgiyevsky G.V., Tikhonenko T.M., Georgiyevsky V.P.

Matters of introduction of monographs on herbal drugs in the State Pharmacopoeia of Ukraine

The necessity of introduction of monographs on herbal drugs in State Pharmacopoeia of Ukraine was shown. On a basis of analysis of possibility for harmonization of the European Pharmacopoeia requirements on herbal drugs with the national ones, the conception of presentation of

the monographs on herbal drugs in SPU for overall discussion was proposed.

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГП ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

Георгиевский Геннадий Викторович (р.1969). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1992). К.фарм.н. (1995). Ст. науч. сотр. отдела Государственной Фармакопеи Украины ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». Рук. группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ. Зав. лабораторией физико-химических процессов ГП ГНЦЛС (2001).

Тихоненко Татьяна Михайловна. Окончила Харьковский государственный университет (1989) и Национальную фармацевтическую академию Украины. Работает в ГП НЭФЦ (с 1997). Науч. сотр. группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Ответственный редактор журнала «Фармаком».

Георгиевский Виктор Петрович. Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского мединститута (1959). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦЛС. Директор ГП НЭФЦ. Засл. деятель науки и техники Украины. Рук. работ по созданию Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 615.11:615.322

Товмасян Е.К., Котов А.Г., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины общих статей на лекарственное растительное сырье и средства

Проведен анализ представлення лекарственного растительного сырья в ведущих Фармакопеях и документах ВОЗ. Представлены проекты общих статей ГФУ на «Лекарственное растительное сырье», «Лекарственные растительные средства», «Растительные чаи».

Растения используются в медицинских целях в течение многих столетий. Несмотря на значительный прогресс современной органической химии, обеспечивающий производство высококачественных синтетических биологически активных веществ (БАВ), которые используются в фармации, популярность растительных препаратов во всем мире не только не падает, но и неуклонно возрастает.

Подобная тенденция обусловлена более мягким действием фитопрепаратов, меньшим привыканием и практическим отсутствием побочных эффектов.

Несмотря на многовековые традиции фитохимии-фармакогнозии, проблемы стандартизации, контроля качества растительных лекарственных средств и сырья остаются актуальными повсеместно. Это связано с тем,

что на состав БАВ в растениях влияют такие факторы окружающей среды, как температура воздуха, осадки, освещенность мест произрастания, химический состав грунта, механические повреждения и болезни растений, паразиты и др. Разнообразные виды одного рода растения, которые аналогичны по морфологическим признакам, имеют значительные отличия в химическом составе. Состав БАВ может изменяться в процессе вегетации, заготовки, при сушке и хранении сырья, зависит от способа получения полупродукта/субстанции [1, 2].

В настоящее время сырьевая база лекарственного растительного сырья в Украине формируется на основе:

- заготовок сырья от дикорастущих лекарственных растений;
- заготовок от культивируемых лекарственных растений;
- импорта лекарственного растительного сырья.

Номенклатура заготавливаемых дикорастущих растений составляет около 155 видов, причем ряд морфологических типов сырья, таких как цветки и плоды боярышника, цветки липы, корни одуванчика и солодки, плоды черники, можжевельника, жостера слабительного и др. заготавливаются почти исключительно от дикорастущих растений. В промышленную культуру взяты около 55 видов лекарственных растений. К импортируемым видам относится прежде всего сырье тропических лекарственных растений или видов, не произрастающих на территории Украины (лимонник, женьшень и др.). Следует также отметить, что некоторые виды лекарственного растительного сырья являются предметом экспорта [2, 3]. Спрос на некоторое лекарственное сырье на внешнем рынке не ослабевает, а следовательно, наша страна вполне может претендовать на некие позиции в этой области.

В настоящее время отечественное лекарственное растительное сырье в Украине контролируется по ГФ XI, а входной контроль импортного сырья проводят по спецификациям фирм и монографиям ведущих Фармакопей, в том числе и Европейской Фармакопеи (ЕФ), если они есть [4-12]. Создание единой государственной законодательной базы по контролю качества как лекарственного растительного сырья, так и готовых лекарственных средств на основе растительного сырья сегодня, безусловно, является актуальной задачей ГФУ [18, 19].

Исходя из концепции гармонизации национальной законодательной базы по контролю качества лекарственных средств с Европейской Фармакопеей, в качестве базового документа при разработке статей ГФУ используются соответствующие статьи ЕФ. В ЕФ [6], в разделе «Общие монографии» представлено три общих статьи: «Лекарственные растительные средства», «Лекарственное растительное сырье» и «Лекарственные растительные чаи».

Целью данной работы является анализ состояния данного вопроса в ведущих Фармакопеех и других документах, а также обсуждение проектов общих статей, разработанных для введения в Дополнение 2 к ГФУ 1-го изд. (ГФУ 1.2).

В указанных трех статьях ЕФ очень обобщенно приведены определение растительного сырья, лекарственных средств на его основе, требования к их производству, проведению испытаний по идентификации, чистоте и количественному определению.

Полностью в редакции ЕФ эти статьи приведены в **Британской, Итальянской и Чешской Фармакопеех** [7, 8, 9].

В **Американской Фармакопее** [10] подобные общие статьи, характеризующие растительные препараты и сырье, отсутствуют, однако в разделе «Общие статьи» (General Chapters) присутствует статья «Лекарственные растительные средства» («Vegetable drugs»), где приводятся метод отбора проб и ряд методов фармакогнозии (посторонние примеси, общая зола и др.). В списке монографий имеются статьи на конкретное лекарственное сырье и препараты.

В **Японской Фармакопее** [11] в разделе «Общие замечания» приведена статья «Общие правила для лекарственного сырья» («General rules for crude Drugs»), куда включен перечень сырья растительного, животного происхождения, полученных из него выделений, экстрактов, клеточных включений и минералов, которые описаны в монографиях Фармакопеи. Далее перечислены виды сырья (цельное, нарезанное или измельченное), обычные условия сушки (при температуре 60 °С), требования к чистоте (отсутствие посторонних примесей), условия хранения и обеззараживания. Здесь же указано, что монография Фармакопеи на растительное сырье обычно характеризует наиболее типичного представителя данного вида сырья, а приведенные свойства, значения и пределы могут быть использованы в качестве справоч-

ных, кроме микроскопических характеристик.

Во **Французской Фармакопее** X издания имеется общая статья «Лекарственное растительное сырье», которая по своей редакции отличается от ЕФ, однако и здесь весьма кратко приводится понятие растительного сырья и общие требования по контролю его качества. Дана также информация о структуре монографии на конкретное лекарственное растительное сырье [12].

Особое внимание вопросам стандартизации лекарственного растительного сырья уделяет ВОЗ [12-15]. Изданы отдельные книги по методам контроля качества лекарственного сырья и препаратов [12], 2 тома монографий на отдельные лекарственные растения, где приведены подробные описания 58 растений, и др. [14, 15]. Следует особо подчеркнуть, что данные документы предварены указанием о рекомендательном характере приведенных монографий и методов, о неразрывной связи их с Международной Фармакопеей. Они не предполагают заменить собой соответствующие статьи фармакопей или любых национальных законодательных документов.

Как известно, производство лекарственных средств в странах ЕС проводится в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP, НПП). Как правило, большинство общих статей ЕФ основано на соответствующих Директивах ЕС и неразрывно связано с требованиями НПП. Так, приложение «Руководства по надлежащей производственной практике лекарственных средств» включает раздел «Производство лекарственных средств из растительного сырья», где приведены основные принципы контроля исходного сырья, требования к необходимой документации [16]. Требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения и их различия с лекарственными препаратами, содержащими активные субстанции с установленной химической структурой, изложены в Директиве 75/318/ЕЕС с поправками [17].

Как указывалось выше, по сей день как в Украине, так и в других странах бывшего СССР контроль качества лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов на его основе проводят по ГФ XI [4, 5] и ГОСТ. В ГФ XI в разделе «Методы анализа лекарственного растительного сырья» приводятся типы сырья и методы фармакогнозии [4]. В выпуск 2 включены 88 статей на конкретные

виды сырья [5]. Лекарственное растительное сырье в ГФ XI классифицировано по морфологическим группам: листья, травы, цветки, плоды, корни, корневища, луковичы, клубни, клубнелуковичы. Для каждой группы дано определение, обычные сроки сбора, особенности внешнего вида, микроскопические, гистохимические характеристики и числовые показатели. Пробоподготовка и техника проведения микроскопических испытаний, а также дополнительная информация по каждой группе сырья приводится в статьях «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья», «Люминесцентная микроскопия». К общим статьям, описывающим уже лекарственный растительный препарат, можно отнести статьи «Сборы», «Эфирные масла», в которых приводится описание, некоторые аспекты производства и перечень показателей, контролируемых для сборов и эфирных масел. Безусловно, к общим статьям на препараты из лекарственного растительного сырья следует отнести также статьи «Экстракты» и «Настойки» [5]. Данные статьи уже подробно обсуждены и включены в ГФУ [18-20].

Проект статьи «**Лекарственное растительное сырье**» представляет собой адаптированный перевод соответствующей статьи ЕФ и состоит из разделов «Описание», «Производство», «Идентификация», «Испытания на чистоту», «Количественное определение» и «Хранение».

В разделе «Производство» указаны пути получения сырья - культивирование или сбор дикорастущих растений. Гарантией качества являются условия культивирования, сбора, сортировки, сушки, измельчения и хранения. Указывается на необходимость проверки лекарственного сырья на наличие загрязняющих агентов, в случае проведения деконтаминации - отсутствие остаточных вредных веществ. Контроль этих общих требований проводят методами, приведенными в соответствующих статьях раздела «2.8. Методы фармакогнозии» (некоторые статьи данного раздела уже представлены в Дополнении 1 к ГФУ 1 (ГФУ 1.1) [19], а остальные планируются к включению в Дополнение 2). В рамках Фармакопей не обсуждаются условия культивирования, сбора, сортировки и сушки.

В разделе «Идентификация» указана необходимость подтверждения подлинности сырья по внешним признакам (макроскопия) и, как правило, микроскопическими иссле-

дованиями. В монографиях ЕФ на конкретное растительное сырье в разделе «Идентификация» в большинстве случаев в качестве первого теста характеризуются внешние признаки конкретных исследуемых частей растения, в основном цельного или, если это нарезанное сырье (например, кора) – нарезанного. В качестве второго испытания приводят микроскопические характеристики средне измельченного порошка растения.

В проекте общей статьи помимо этих исследований указывается применимость любых других объективных методов определения подлинности. ЕФ в этом смысле отдает предпочтение методу тонкослойной хроматографии.

В разделе «Испытания на чистоту» приводится перечень основных показателей качества. К ним относятся испытания на посторонние примеси (2.8.2), по общей золе (2.4.16), золе, нерастворимой в кислоте хлористоводородной (2.8.1), специфические испытания на активные действующие вещества, характерные для данного конкретного сырья, требования по экстрагируемому веществу, показателю набухания (2.8.4), показателю горечи (2.8.15), потере в массе при высушивании (2.2.32), определению воды (2.2.13), остаточным количествам пестицидов (2.8.13), тяжелым металлам, микробиологической чистоте, содержанию афлотоксинов и содержанию радионуклидов.

В разделе «Количественное определение» указывается: «Если нет других указаний, проводят количественное определение лекарственного растительного сырья подходящим методом». Данная общая фраза наиболее оправдана и приемлема, так как не всегда возможно провести количественное определение активного действующего вещества лекарственного сырья. А если возможно, и тест позволяет гарантировать качество сырья, применимы как спектрофотометрические, хроматографические (ТСХ, ГХ и ВЭЖХ), так и титриметрические методы.

Как указано в разделе «Общие замечания» ГФУ [18], «Информация и рекомендации, приводимые в разделе «Хранение», не являются исчерпывающими фармакопейными требованиями, и компетентные уполномоченные органы могут указывать конкретные условия хранения, обязательные для исполнения. Описанные в Фармакопее продукты следует хранить таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, по возможнос-

ти, разложение». В данном разделе статьи приведено только указание: «В защищенном от света месте». В принципе, условия хранения лекарственного растительного сырья весьма подробно описаны в соответствующих требованиях GMP [16]. Использование требований ныне действующих ГОСТ и ГФ XI в ГФУ, на наш взгляд, нецелесообразно, так как в ряде моментов они устарели и неактуальны. На наш взгляд, за рамками обсуждения в Фармакопее следует оставить также вопросы, связанные с упаковкой, маркировкой и транспортированием лекарственного растительного сырья, приведенные в ГФ XI [5].

Таким образом, обсуждаемый проект очень обобщенно охватывает практически все узловые моменты стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья. Однако, если некоторые требования статьи подкреплены соответствующими методами анализа раздела «2.8. Методы фармакогнозии» и предполагаемыми национальными статьями в рамках данного раздела, то иные оставлены на регулирование национальными и межнациональными документами.

Возникает вопрос, следует ли рассматриваемый проект статьи дополнять национальной частью, где приводить:

1. классификацию растительного сырья по морфологическим группам: листья, травы, цветки, плоды, семена, кора, корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы, а также указывать их **макроскопические и микроскопические характеристики, числовые показатели.** Безусловно, эту информацию можно получить из множества пособий по фитохимии. Если данная информация неактуальна для описанного в Фармакопее лекарственного сырья, она может быть полезна при разработке новых статей на ранее не описанное в Фармакопее или прочих документах сырье. Кроме того, имеются некие расхождения в подходах к описанию внешнего вида и микроскопических характеристик сырья в ГФ XI и ЕФ (например, степень измельчения при микроскопическом анализе). Эти расхождения, на наш взгляд, целесообразно рассматривать уже на стадии разработки каждой конкретной монографии.

Классификацию по морфологическим группам в национальную часть проекта статьи мы предлагаем пока не включать. В случае необходимости, можно вернуться к рассмотрению вопроса о включении в нацио-

нальную часть макроскопических и микроскопических характеристик, числовых показателей после пересмотра информации, приведенной в ГФ XI, в свете современных исследований.

2. рекомендации по предельно допустимому содержанию тяжелых металлов. В ЕФ методы определения тяжелых металлов в растительном сырье приводятся (2.4.27), однако рекомендаций по пределам их допустимого содержания нет. Их нет и в большинстве монографий ЕФ, в ГФ XI, в АНД. На стадии контроля лекарственных растительных средств уже указываются пределы содержания (например, они приведены в ГФУ в национальной части статьи «Экстракты»). В документах ВОЗ рекомендованы следующие нормы: свинец — не более 10 мг/кг, кадмий — 0.3 мг/кг растительного сырья. Вероятно, в странах ЕС для культивируемых растений это регулируется правилами надлежащей сельскохозяйственной практики (GAP) либо соответствующими директивами, либо документами уполномоченных органов.

В отечественной практике пределы содержания токсичных элементов (в том числе и тяжелых металлов) для продовольственного сырья и пищевых продуктов установлены на уровне не более: свинец — 10 мг/кг (МУ № 01-19/47-11), кадмий — 1.0 мг/кг (МУ № 01-19/47-11), мышьяк — 0.1 мг/кг (ГОСТ 26930-86), ртуть — 0.1 мг/кг (ГОСТ 26927-86), медь — 100 мг/кг (МУ № 01-19/47-11).

На наш взгляд, контроль содержания тяжелых металлов необходимо ввести для растительного сырья, предназначенного для фасовки в потребительскую упаковку и применения для приготовления лекарственных форм. В этой связи в национальную часть проекта можно ввести испытание «Тяжелые металлы» с формулировкой, часто применяемой в монографиях на химические субстанции: «Не более 0.01 % (100 ppm), если лекарственное растительное сырье предназначено для приготовления сборов или чаев», и привести пробоподготовку для проведения испытания методом А, описанным в «2.4.8. Тяжелые металлы» [18]. Тем самым, при отсутствии оборудования для проведения данного испытания методом атомно-абсорбционной хроматографии («2.4.27. Тяжелые металлы в растительном сырье и жирных маслах»), мы дадим отечественным производителям альтернативную возможность проведения испытания на тяжелые металлы.

3. рекомендации по пределам содержания радионуклидов. Радиоактивное загрязнение сырья природного происхождения может происходить как природными радионуклидами, иррадиацией, использованной для стерилизации и микробиологической деконтаминации, так и быть следствием техногенных катастроф. При определении радиоактивных примесей, таких как стронций-90, йод-131, цезий-134 и 137, плутоний-239 в документах ВОЗ ссылаются на общепринятые методики МАГАТЭ. В Украине после аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивный контроль сырья стал еще более значимым и непременно проводится в СЭС по методике экспрессного радиометрического определения по гамма-излучению, документу ДР-97 «Допустимі рівні вмісту радіонуклідів в продуктах харчування та питній воді» (МВИ 4/36, МИ 12-05-99 и МИ 12-08-99). Установленные пределы содержания стронция-90 составляют не более 200 Бк/кг, цезия-137 — не более 600 Бк/кг.

Предлагаем в национальную часть проекта статьи включить данное испытание в такой редакции: «Лекарственное растительное сырье должно выдерживать требования, установленные компетентным уполномоченным органом по содержанию радионуклидов для продуктов питания и питьевой воды».

Возможно, имеет смысл обсудить целесообразность создания единого сборника нормативных актов, документов или методических указаний по вопросам условий сбора, сушки, правил культивирования, хранения сырья, материалам упаковки, маркировке и транспортировании лекарственного растительного сырья.

Статья ЕФ «Лекарственные растительные средства» состоит только из раздела «Определение», где указывается, что данные препараты «получают из лекарственного растительного сырья посредством экстракции, дистилляции, отжима, фракционирования, очистки, концентрирования или ферментации. К растительным препаратам относятся истолченное или измельченное в порошок растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные соки растений». Далее приводится упоминание только одной лекарственной формы - лекарственных растительных чаев.

Уже в самом определении ЕФ, на наш взгляд, имеется противоречие с существующим в настоящее время в Украине представлением о растительных лекарственных сред-

ствах: к растительным препаратам, помимо истолченного или измельченного в порошок растительного сырья, относятся целые или нарезанные листья, цветы, корни, плоды, семена и др. лекарственное растительное сырье, расфасованное, упакованное, сопровождаемое соответствующей инструкцией к применению.

«Класифікатор лікарських форм», утвержденный Приказом МЗ Украины № 235 от 26.06.2002 года [21], приводит перечень лекарственных форм растительного сырья и описывает брикеты, сборы, чай в разделе 2.5 «*Лекарственное растительное сырье*», а настойки, экстракты, бальзамы, соки, слизи — в разделе 2.3 «*Жидкие лекарственные формы*».

Если лекарственные формы «Экстракты», «Растительные жирные масла» и «Лекарственные растительные чаи» в ЕФ описываются в соответствующих общих статьях раздела «Общие монографии», прочие лекарственные формы (сборы, брикеты, слизи) не упоминаются вообще.

Сборы и брикеты как лекарственные средства применяются, конечно же, после определенной обработки, и в ряде случаев они аналогичны растительным чаям и применяются перорально. В этих случаях возможно их характеризовать как чай. Однако они также применяются для приготовления растворов для наружного, ректального, вагинального и др. применения.

Слизи - безазотистые вещества полисахаридной природы, образующиеся путем ослизнения клеточных стенок. Благодаря способности образовывать коллоидные растворы и обволакивающие студни, их используют как обволакивающие и смягчающие средства при заболеваниях верхних дыхательных путей, органов пищеварения, ожогах. Сырьем для промышленного получения слизей являются, например, семена подорожника большого, льна, клубни ятрышника, корни алтея, просвирника и др. Слизки предназначены для перорального и наружного применения.

К растительным лекарственным средствам относят и соки в натуральном виде или обработанные (например, сок подорожника, алоэ, черноплодной рябины). В ЕФ они также не описаны, а лишь упомянуты в перечне растительных препаратов.

Исходя из вышеприведенных соображений, мы хотим обсудить возможность введе-

ния национальной статьи **взамен** общей статьи ЕФ «**Лекарственные растительные средства**», где будет дополнено определение лекарственных растительных средств, будут перечислены способы их получения, приведено краткое описание лекарственных форм, не описанных в ЕФ и ГФУ (в частности, сборов и брикетов). Вопрос включения в статью определения слизей и соков, на наш взгляд, кажется неактуальным, так как в качестве лекарственных средств они в настоящее время практически не выпускаются и являются лишь компонентами ряда препаратов.

Мы приводим как европейскую статью (в качестве информации), так и редакцию проекта национальной статьи, которая не противоречит европейской, а более полно описывает эту категорию препаратов.

Проект общей статьи «**Лекарственные растительные чаи**» состоит из разделов «Определение», «Идентификация» «Испытания на чистоту», «Хранение». В разделе «Определение» указаны два вида поставки чая — «in bulk» и в пакетах, что по [21] соответствует классификации - дозированные и недозированные чаи.

В разделе «Испытания на чистоту» для фиточаев в пакетах приведено испытание «Однородность массы». Следует отметить, что в статье ЕФ «Лекарственные растительные средства» упоминаются растворимые чаи, которые в статье «Лекарственные растительные чаи» не обсуждаются.

На наш взгляд, европейскую статью можно дополнить информацией о растворимых чаях, которые также присутствуют на фармрынке Украине (например, фиточай успокоительный растворимый «Тривалумен», производства ЗАО «НПЦ Борщаговский ХФЗ» и др). Поскольку растворимые чаи состоят из порошка или гранул одного или нескольких растительных лекарственных средств, они должны выдерживать требования к порошкам и гранулам. Соответственно, в национальной части можно привести перечень рекомендуемых испытаний и показателей: размер гранул, измельченность порошка, масса содержимого контейнера, время растворения, рН, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота и др. Чаи, содержащие известные терапевтически активные компоненты, стандартизируют по этим компонентам. В состав чаев могут быть введены эфирные масла, соли. Безусловно, в этих случаях следует контролировать конк-

ретные показатели, характеризующие качество и количество таких компонентов.

Таким образом, в Фармакопею можно абсолютно безболезненно, не вступая в противоречие, с одной стороны, с концепцией гармонизации ГФУ с ЕФ, с другой стороны, с интересами отечественных производителей сырья и препаратов, вводит общие статьи на лекарственное растительное сырье и препараты, тем самым обобщенно представив узловые моменты стандартизации столь сложного материала в рамках ГФУ.

Приглашаем всех заинтересованных специалистов к обсуждению проектов статей и поднятых дискуссионных вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сур С.В., Гриценко Э. Н. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения // Фарматека. - 2001. - №9/10. — С. 10-14.
2. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Навч. посібник. - Харків: Вид-во НФаУ, 2003. - 408 с.
3. Растения для нас: Справочник / Под ред. Г.П. Яковлева. - Санкт-Петербург: Учебная книга, 1996. - 652 с.
4. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
5. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. - 400 с.
6. European Pharmacopoeia, 4th ed. — Strasbourg, 2002. — 2416 p.
7. British Pharmacopoeia. — V. 1. — London, HMSO, 2001 — 1389 p.
8. Pharmacopoea ufficiale della Repubblica Italiano, XI ed. — Roma, 2002. — 1230 p.
9. Český Lékopis, 2002. — 1 dil. — Praha: Grada Publishing a.s., 2002. — 1133 s.
10. United States Pharmacopoeia, 24 ed. - Rockville, 2000. — 2569 p.
11. The Japanese Pharmacopoeia, XIV ed. — 2001. - 1090 p.
12. Pharmacopée Française, X ed.- Paris, 1989.
13. Quality control methods for medicinal plant materials. - Geneva: WHO, 1998.
14. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 1999. — Volume 1. — 299 p.
15. WHO monographs on selected medicinal plants. - Geneva: World Health Organization, 2002. - Volume 2. - 357 p.
16. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 1999.- 896 с.
17. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 2001. - 472 с.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 494 с.

20. Товмасьян Е.К., Котов А.Г., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. К вопросу о стандартизации экстрактов и настоек в Государственной Фармакопее Украины // Фармаком. - 2003. - № 4. - С. 13-16.

21. Класифікатор лікарських форм // Ежедневник Аптека. - № 31 (352). - 2002. - С. 71-74.

Резюме

Товмасьян Є.К., Котов А.Г., Гризодуб О.І., Георгієвський В.П.

До питання про введення у Державну Фармакопею України загальних статей на лікарську рослинну сировину та препарати

Проведено аналіз подання лікарської рослинної сировини у провідних Фармакопеях і документах ВООЗ. Представлено проекти загальних статей ДФУ «Лікарська рослинна сировина», «Лікарські рослинні засоби», «Рослинні чаї».

Summary

Tovmasyan E.K., Kotov A.G., Grisodub A.I., Georgiyevsky V.P.

To the matter of introduction in the State Pharmacopoeia of Ukraine of general monographs on the herbal drugs and herbal drug preparations

An analysis of herbal drug introduction in leading Pharmacopoeias and WHO documents was conducted. Drafts of SPU general monographs on «Herbal drug preparation», «Herbal drugs», «Herbal teas» were presented.

Товмасьян Ерану Карпетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦЛС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч.сотр. (2004).

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГП ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-експертний фармакопейний центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

Георгиевский Виктор Петрович. Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского мединститута (1959). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦЛС. Директор ГП НЭФЦ. Засл. деятель науки и техники Украины. Руководитель работ по созданию Государственной Фармакопеи Украины.

ПРОЕКТ

ЛІКАРСЬКА РОСЛИННА
СИРОВИНА

Plantae medicinales

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарська рослинна сировина - головним чином, цілі, здрібнені або нарізані рослини або частини рослин, у тому числі водорості, гриби або лишайники в необробленому – звичайно у висушеному, іноді - у свіжому вигляді. Соки рослин, які не були піддані спеціальній обробці, також є сировиною для лікарських рослинних засобів. Назва рослинної сировини точно визначається ботанічною науковою назвою вихідної рослинної сировини згідно з біноміальною системою (рід, вид, тип, автор).

ВИРОБНИЦТВО

Лікарську рослинну сировину одержують культивуванням або збором дикорослих рослин. Для гарантії якості рослинної сировини суттєвими є умови культивування, збору, сортування, сушіння, здрібнення та зберігання.

Лікарська рослинна сировина має бути, по можливості, вільною від забруднень, таких як ґрунт, пил, сміття, а також грибів, комах та інших забруднень тваринного походження. У сировині не мають виявлятися ознаки гниття.

Якщо проводилася деконтамінація, слід показати, що компоненти рослинної сировини не пошкоджені та що в сировині не залишилося шкідливих домішок. При проведенні деконтамінації лікарської рослинної сировини забороняється застосування етиленоксиду.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Лікарську рослинну сировину ідентифікують, використовуючи її макроскопічні і, якщо необхідно, мікроскопічні характеристики, а також інші необхідні випробування (наприклад, тонкошарову хроматографію).

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, проводять випробування на вміст сторонніх домішок (2.8.2).

Лікарська рослинна сировина, яка може бути фальсифікована, має піддаватися відповідним специфічним випробуванням.

Якщо необхідно, лікарська рослинна сировина має витримувати інші випробування, наприклад, визначення загальної золи (2.4.16), золи, не розчинної у кислоті хлористоводневої (2.8.1), показника набрякання (2.8.4), показника гіркоти (2.8.15), речовин, що екстрагуються.

Якщо немає інших зазначень в окремих статтях, визначається втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Визначення води (2.2.13) проводять для лікарської рослинної сировини з високим вмістом ефірних олій.

Лікарська рослинна сировина має відповідати вимогам щодо вмісту залишкових кількостей пестицидів (2.8.13). При цьому враховують індивідуальні особливості рослини, в якому лікарському засобі вона буде використовуватися і, за наявності, вичерпні відомості щодо обробки даної серії рослинної сировини. Визначення залишкових кількостей пестицидів може бути проведено методом, описаним у доповненні до загального методу визначення.

Слід враховувати ризик забруднення лікарської рослинної сировини важкими металами. Якщо в окремій статті не зазначені межі вмісту важких металів або окремих елементів, зазначення таких меж може вимагатися в обґрунтованих випадках.

Рекомендації з мікробіологічної чистоти продуктів, що складаються тільки з одного чи декількох видів лікарської рослинної сировини, наведені в статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4. – Категорія 4).

Якщо необхідно, може вимагатися регламентація вмісту афлатоксинів.

У деяких специфічних випадках має бути врахований ризик радіоактивного забруднення.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо немає інших зазначень, проводять кількісне визначення лікарської рослинної сировини підходящим методом.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

Важкі метали (2.4.8, метод А). Не більше 0.01 % (100 ppm), якщо лікарська рослинна

сировина призначена для приготування зборів або чаїв.

До 1.00 г тонко здрібненого порошку лікарської рослинної сировини додають 1 мл кислоти сірчаної Р, обережно спалюють і прожарюють. До одержаного залишку додають при нагріванні 5 мл розчину 615 г/л амонію ацетату Р, фільтрують крізь знезолений фільтр, промивають 5 мл води Р і доводять об'єм фільтрату водою Р до 100 мл.

12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

Радіонукліди. Лікарська рослинна сировина має витримувати вимоги, встановлені компетентним уповноваженим органом для продуктів харчування та питної води.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЗАСОБИ

Plantae medicinales praeparatore

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські рослинні засоби одержують із лікарської рослинної сировини за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації. До них належать стовчена або подрібнена в порошок рослинна сировина, настійки, екстракти, ефірні олії, віджаті соки й оброблені соки рослин.

Лікарські рослинні чаї мають відповідати вимогам статті *Рослинні чаї*.

Розчинні лікарські рослинні чаї складаються з порошку або гранул одного або декількох рослинних лікарських засобів, призначених для приготування орального розчину безпосередньо перед використанням.

ПРОЕКТ

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЗАСОБИ^N

Plantae medicinales praeparatore

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські рослинні засоби являють собою цілу, нарізану, стовчену або подрібнену в по-

рошок рослинну сировину, збори, брикети, чаї, екстракти, настійки, ефірні олії, жирні масла, віджаті соки, оброблені соки рослин, слизи, смоли. Лікарські рослинні засоби одержують із лікарської рослинної сировини за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації.

Вимоги до окремих лікарських рослинних засобів наведені також у статтях «*Екстракти*», «*Ефірні олії*», «*Рослинні жирні масла*», «*Лікарські рослинні чаї*».

Сировина, що використовується для приготування лікарських рослинних засобів, має витримувати вимоги статті «*Лікарська рослинна сировина*».

ЗБОРИ

Species

ВИЗНАЧЕННЯ

Збори являють собою суміші декількох видів подрібненої, рідше суцільної, лікарської рослинної сировини з морфологічними ознаками, характерними для компонентів, що входять до складу зборів і використовуються як лікарські засоби. Збори для орального застосування аналогічні рослинним чаєм. Іноді до них додають солі, ефірні олії.

ВИРОБНИЦТВО

Складові компоненти зборів мають витримувати вимоги відповідних окремих статей на дану лікарську рослинну сировину. Сировину, що входить до складу зборів, подрібнюють окремо. Ступінь подрібнення сировини, що входить до складу зборів, використовуваних для приготування настійок і відварів, має відповідати вимогам нормативної документації на конкретний лікарський засіб.

Листя, трави та кору ріжуть; шкірясте листя перетворюють у крупний порошок; коріння і кореневища в залежності від форми, розмірів і твердості ріжуть або дроблять; плоди та насіння подрібнюють на млинні й пропускають крізь вальці; деяке насіння й ягоди використовують суцільними; квітки та дрібні квіткові кошики використовують суцільними або подрібнюють.

Компоненти, що входять до складу збору, перемішують до одержання рівномірної суміші.

Якщо до складу збору входить сіль, із неї готують насичений розчин і обприскують ним збір при перемішуванні, після чого висушують при температурі не вище 60 °С.

Сировину, гігроскопічну і що легко псується від зволоження, слід додавати до збору після обприскування інших компонентів розчином солі та висушування з подальшим перемішуванням.

Ефірну олію вносять до збору у вигляді спиртового розчину (1:10) обприскуванням при перемішуванні.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Збори ідентифікують, використовуючи їх макроскопічні і, якщо необхідно, мікроскопічні характеристики, а також інші необхідні випробування (наприклад, тонкошарову хроматографію).

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

У зборах визначають запах і смак. Смак визначають у водному витяганні.

Якщо необхідно, збори мають витримувати вимоги випробування, наприклад, із визначення загальної золи (2.4.16), золи, нерозчинної в кислоті хлористоводневій (2.8.1), речовин, що екстрагуються, показника набрякання (2.8.4), показника гіркоти (2.8.15), важких металів (2.4.27, 2.4.8), втрати в масі при висушуванні (2.2.32) або визначення води (2.2.13) для зборів із високим вмістом ефірних олій, мікробіологічної чистоти та ін.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Де можливо, проводять кількісне визначення вмісту діючих речовин компонентів збору підходящим методом.

БРИКЕТИ

ВИЗНАЧЕННЯ

Брикети являють собою ті самі збори - суміші декількох видів подрібненої, рідше суцільної, лікарської рослинної сировини з морфологічними ознаками, характерними для компонентів, що входять до складу зборів, спресовані у брикети і що використовуються як лікарські засоби. Вони мають витримувати вимоги, наведені для зборів.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЧАЇ

Plantae ad ptisanam

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські рослинні чаї складаються винятково з одного або декількох видів лікарської рослинної сировини і призначені для приготування водних розчинів для орального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації. Ці препарати готують безпосередньо перед використанням.

Лікарські рослинні чаї звичайно поставляють «in bulk» або в пакетах.

Використовувана лікарська рослинна сировина має відповідати вимогам відповідних монографій Фармакопеї або, за їхньої відсутності, загальній статті «Лікарська рослинна сировина».

Рекомендації з мікробіологічної чистоти лікарських рослинних чаїв (5.1.4. — Категорія 4) мають враховувати запропонований спосіб застосування (використання киплячої або некиплячої води).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ідентифікація лікарської рослинної сировини, що входить до складу лікарських рослинних чаїв, проводиться ботанічним дослідженням.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Перевірку співвідношення лікарської рослинної сировини, що входить до складу лікарських рослинних чаїв, проводять підходящим методом.

Лікарські рослинні чаї у пакетах мають витримувати таке випробування.

Однорідність маси. Визначають середню масу 20 випадково обраних одиниць у такий спосіб: зважують кожен повний пакет лікарського рослинного чаю, відкривають його без втрати будь-якого фрагмента, звільняють його цілком, використовуючи щітку. Зважують порожній пакет і визначають масу вмісту за допомогою віднімання. Повторюють операцію з іншими дев'ятнадцятьма пакетами. Якщо немає відповідного обґрунтування, не більше двох із двадцяти індивідуальних мас

вмісту можуть відхилятися від середньої маси вмісту більш ніж на величину, зазначену нижче в таблиці, і жодна маса не може виходити за межі, що у два рази перевищують цю величину.

Середня маса	Припустиме відхилення, %
Менше 1.5 г	15 %
Більше 1.5 г, але менше 2.0 г	10 %
Більше 2 г	7.5 %

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

ВИЗНАЧЕННЯ

Розчинний лікарський рослинний чай складається з порошку або гранул одного або де-

кількох лікарських рослинних засобів, призначених для приготування водного розчину для орального застосування безпосередньо перед використанням. Вони також мають витримувати вимоги статей «Порошки для орального застосування» і «Гранули», відповідно.

Розчинний лікарський рослинний чай звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, розмір гранул, здрібненість порошку, маса вмісту контейнера, час розчинення, рН, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

УДК 615.11:615.322

Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасян Э.К.,
Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Плоды боярышника»

Проведен сравнительный анализ показателей качества плодов боярышника, регламентируемых ЕФ и ГФ XI. Существенные отличия в описании и макроскопических характеристиках делают невозможным безоговорочное принятие монографии ЕФ ко введению в ГФУ. Показано, что в основном и по основным показателям качества отечественное лекарственное растительное сырье соответствует требованиям ЕФ, а содержание процианидинов зависит от качества сырья и его вида. Предложено включить в национальные требования монографии ГФУ описание растения, а также раздел «Внешние признаки», приведенные в ГФ XI. Показана необходимость дополнительных исследований по показателю «Количественное определение».

Наряду со значительным прогрессом современной органической химии, обеспечивающим производство высококачественных синтетических лекарственных средств, популярность препаратов на основе лекарственного растительного сырья неуклонно растет благодаря их «шрапнельному» эффекту воздействия на различные системы и органы, более мягкому действию с меньшими побочными и токсическими эффектами [1].

Несмотря на неослабевающий интерес к изучению растительного материала ботаников, фармакогностов, фитохимиков, фитоаналитиков, проблемы унификации и совершенствования нормативной документации по контролю качества лекарственного растительного сырья и средств на его основе остаются актуальными, особенно в условиях над-

лежащей производственной практики [2]. Это связано с тем, что на состав биологически активных веществ (БАВ) в растениях влияют как различные факторы окружающей среды, так и процессы их переработки, хранения и др. [3].

Особое внимание вопросам стандартизации лекарственного растительного сырья уделяет Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). Изданы рекомендации по общим методам контроля лекарственного растительного сырья, а также монографии на отдельные лекарственные растения, где описаны 58 растений [4, 5, 6].

В Государственную Фармакопею Украины 1-го издания (ГФУ 1) и Дополнение 1 к ГФУ 1 (ГФУ 1.1) по ряду причин не включены статьи по контролю качества лекарственного ра-

стительного сырья и препаратов на его основе [7, 8]. В настоящее время в Украине контроль качества лекарственного растительного сырья осуществляется в основном в соответствии с требованиями общих и частных статей ГФ XI, где лекарственное растительное сырье классифицируется как листья, травы, цветки, плоды, корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы [9, 10]. Для каждой группы сырья приведено описание, обычные сроки сбора, внешние признаки, микроскопические характеристики. Описание внешних признаков (макроскопия), так же как и микроскопические характеристики каждого конкретного вида растительного сырья, приведены в соответствующей частной статье в разделе «Идентификация». Кроме того, продолжают действовать ГОСТ, ОСТ, аналитические нормативные документы (АНД). Входной контроль импортного сырья осуществляется по соответствующим монографиям ведущих фармакопей или спецификациям фирм.

В Европейской Фармакопее (ЕФ) [11] как в монографиях, так и в общих статьях нет информации о правилах приемки, отборе средних и аналитических проб лекарственного растительного сырья (товароведческий анализ), технике макроскопического и микроскопического исследования (фитохимичес-

кий анализ). Эта информация по каждой морфологической группе растительного сырья, введенная в ГФ XI, более детально приводится в любой книге по ботанике, фармакогнозии, имеется ряд учебных пособий по микроскопическому исследованию растительного сырья. Однако переводных изданий зарубежных авторов и, тем более, концепции самой ЕФ мы не имеем.

В общей статье ЕФ «Лекарственное растительное сырье» очень обобщенно дается определение лекарственного растительного сырья, приводятся требования к производству, проведению испытаний по определению подлинности, чистоты и количественному определению.

В связи с вышесказанным следует особо подчеркнуть, что сравнение частных статей на лекарственное растительное сырье, представленных в ГФ XI и ЕФ, выявляет как много общего, так и ряд существенных отличий.

Исходя из концепции разработки ГФУ, т.е. требований по гармонизации национальной законодательной базы по контролю качества лекарственных средств с Европейской Фармакопеей, в качестве базового документа при разработке статей ГФУ следует использовать соответствующие статьи ЕФ.

Таблица 1

Сравнительные данные по описанию и наличию посторонних примесей в плодах боярышника по монографии ЕФ и статье ГФ XI

	ЕФ «Hawthorn berries»	ГФ XI «Плоды боярышника»
Описание	Высушенные ложные плоды Crataegus monogyna Jacq. (Lindm.) , или Crataegus laevigata (Poir.) D.C. синоним: Crataegus oxyacantha L. или их гибриды, или смесь этих ложных плодов.	Собранные в фазу полного созревания и высушенные плоды дикорастущих и культивируемых кустарников или небольших деревьев различных видов боярышника (<i>Crataegus</i>), сем. розоцветных - Rosaceae: Боярышника сглаженного - C. laevigata (Poir.) DC. (боярышника колючего - C. oxyacantha sensu Pojark.) , боярышника Королькова - <i>C. korolkovii L.</i> , Henry [боярышника алтайского - <i>C. altaica (Lond.) Lange</i>], боярышника желтого - <i>C. chlorocarpa Lenne et C. koch</i> [боярышника алтайского - <i>C. altaica (Lond.) Lange</i>], боярышника даурского - <i>C. dahurica Koehne ex Schneid.</i> , боярышника однопестичного - C. monogina Jacq. , боярышника германского - <i>C. alemanniensis Cin.</i> , боярышника пятипестичного - C. pentagyna Waldst et Kit боярышника восточно-балтийского - <i>C. orientobaltica Cin.</i> , боярышника отогнуточашелистикового - C. curvisepala Lindm. , боярышника курземского - <i>C. x curonica Cin.</i> , боярышника даугавского - <i>C. x dunensis Cin.</i>
Посторонние примеси	Недопустимо содержание других видов боярышника (<i>C. nigra Waldst. et Kit.</i> , <i>C. pentagyna Waldst. et Kit. ex Willd.</i> and <i>C. azarolus L.</i>), которые характеризуются наличием более 3 косточек	

Примечание.

Жирным шрифтом отмечены виды боярышника, произрастающие на территории Украины.

Должны ли мы автоматически принимать монографии ЕФ на лекарственные растения и вводить их в национальную Фармакопею без учета требований ГФ XI и сложившихся традиций национальной фитотерапии? Заинтересованы ли производители, предприятия по переработке растительного сырья в проведении на базе ГП ГНЦЛС и ГП НЭФЦ фармакогностических исследований отечественного лекарственного растительного сырья на соответствие требованиям ЕФ?

Для решения этих и многих других вопросов, связанных со стандартизацией лекарственного растительного сырья, мы открываем дискуссию, предложенную в статье «Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины» (Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П.), начав публикации результатов научных исследований.

Объектом таких исследований выбрано лекарственное растительное сырье, которое, во-первых, описано как в ЕФ так и в ГФ XI, во-вторых - стандартизация которого проводится по фенилпропаноидам. Это - плоды боярышника, листья и цветки боярышника, цветки ноготков, цветки бузины и цветки

липы. Наиболее проблемными для указанных исследований являются плоды боярышника.

Боярышник (*Crataegus L.*), пожалуй, один из самых популярных родов, плоды, цветки и листья многих видов которого широко используются как в народной, так и в научной медицине. Плоды и цветки боярышника являются официальными практически во всех европейских странах и странах СНГ.

Боярышник — кустарник или деревцо, часто с колючками, с очередными перистолопастными или отдельными листьями и небольшими двупольными белыми (есть виды и с красными) пятилепестковыми цветами, собранными в щитковидное соцветие. Имеет евро-сибирский тип ареала. На Украине произрастает около 30 видов этого растения [12], наиболее распространенным из них является боярышник украинский (*Crataegus ucrainica* Rojark.). Заросли боярышников сосредоточены преимущественно в лесостепных, на севере - в степных, на юге - лесных районах (Закарпатская, Львовская, Ивано-Франковская, Черновицкая, Сумская, Полтавская, Харьковская, Луганская, Донецкая, Днепропетровская, Черкасская, Винницкая, Хмельницкая, Одесская области) [13].

Целью настоящей работы является исследование возможности гармонизации нацио-

Таблица 2

Сравнительные данные по макроскопическим характеристикам плодов боярышника по монографии ЕФ и статье ГФ XI

	ЕФ «Hawthorn berries»	ГФ XI «Плоды боярышника»
Макроскопия (Внешние признаки)	<p>Ложный плод <i>Боярышника однопестичного</i> имеет форму от яйцевидной до сферической. Обычно от 6 мм до 10 мм в длину и от 4 мм до 8 мм в ширину, от красновато-коричневого до темно-красного цвета. Поверхность ямчатая, реже сетчатая. Верхний конец плода увенчан остатками пяти завернутых чашелистиков, окруженных небольшой глубоко сидящей оторочкой с мелким рельефным краем. В центре оторочки обнаруживаются остатки столбика с пучками жестких, бесцветных волосков у основания. На нижнем конце плода имеются короткие участки плодоножки или чаще небольшие бледные круглые рубцы, где плодоножка прикреплялась. Плодоножка сочная с желтовато-коричневым яйцевидным плодом с твердой тонкой оболочкой, содержащим одну продолговатую, гладкую светло-коричневую и блестящую косточку.</p> <p>Ложный плод <i>Боярышника сглаженного</i> около 13 мм в длину. Он содержит от двух до трех твердых сплюснутых плодов, с короткими волосками на верхушке. Часто в центре оторочки ложного плода обнаруживаются остатки двух столбиков.</p>	<p>Плоды яблокообразные, от шаровидной до эллипсоидальной формы, твердые, морщинистые, длиной 6-14 мм, шириной 5-11 мм, сверху с кольцевой оторочкой, образованной ссохшимися чашелистиками. В мякоти плода находятся 1-5 деревянистых косточек, имеющих неправильную треугольную овальную или сжатую с боков форму. Поверхность косточек ямчато-морщинистая или бороздчатая по спинке. Цвет плодов от желто-оранжевого и буровато-красного до темно-бурого или черного, иногда с беловатым налетом выкристаллизовавшегося сахара. Запах отсутствует. Вкус сладковатый.</p>

Примечание.

Отличительные признаки плодов боярышника различных видов приведены в [2].

Таблица 3

Сравнительные данные по микроскопическим характеристикам плодов боярышника по монографии ЕФ и статье ГФ XI

	ЕФ «Hawthorn berries»	ГФ XI «Плоды боярышника»
Микроскопия	Сырье измельчают в порошок (355). Порошок серовато-красного цвета. Просматривают в микроскоп, используя <i>раствор хлоральгидрата Р</i> . Видны длинные, одноклеточные, часто изогнутые, суживающиеся в точку, с гладкими сильно уплотненными и одеревеневшими стенками трихомы внутренней стороны кольцевой оторочки; паренхимные фрагменты внешнего слоя цветоножки с окрашенными в красный цвет частицами, некоторые клетки внутренних слоев содержат небольшие пучки кристаллов оксалата кальция; иногда видны фрагменты, включающие группы склереидов и васкулярных тяжей со связанными рядами клеток, содержащими призмы кальция оксалата; видны фрагменты перикарпия, состоящие из больших тонкостенных склереидов с многочисленными углублениями, некоторые из которых разветвлены; некоторые фрагменты кожуры имеют слой эпидермиса, состоящий внизу из гексагональных слизистых клеток, которые являются желтовато-коричневым пигментным слоем, содержащим многочисленные удлиненные призмы кальция оксалата; заметны тонкостенная паренхима эндоспермы и семядоли, содержащие алейроновые зерна и капли жирного масла.	При рассмотрении эпидермиса плода с поверхности видны четырех-шестиугольные клетки с равномерно утолщенными стенками и желто-бурым содержимым. На поверхности эпидермиса редкие одиночные одноклеточные, слегка извилистые, на концах заостренные, толстостенные волоски. На кольцевой оторочке плода волоски многочисленные, одноклеточные, со вздутиями, притупленные у верхушки и расширенные у основания, с тонкими стенками и буроватым содержимым. Мякоть плода состоит из клеток округлой или овальной формы, содержащих включения оранжево-красного или буровато-желтого цвета (каротиноиды), мелкие друзы и призматические кристаллы оксалата кальция. Во внутренней части мякоти плода проходят коллатеральные пучки, встречаются одиночные склереиды. Близ крупных пучков расположены пласты каменных клеток; кристаллы оксалата кальция местами образуют кристаллоносную обкладку.

нальной законодательной базы (ГФУ) по контролю качества лекарственного растительного сырья, в частности монографии на плоды боярышника, с ЕФ.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества плодов боярышника, регламентируемых монографией ЕФ «Hawthorn berries» и статьей ГФ XI «Плоды боярышника», исследовать плоды боярышника отечественного производства на соответствие требованиям данных документов.

При сравнении требований к качеству плодов боярышника, описанных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

Описание. В ЕФ описаны только два вида боярышника, их гибриды и смеси, которые также описаны в ГФ XI среди 12 видов, разрешенных к применению. Кроме того, в разделе «Посторонние примеси» ЕФ не допускает содержание трех видов боярышника (один из которых также описан в ГФ XI - *боярышник пятипестичный* - *C. pentagyna Waldst et Kit*), характеризующиеся наличием более 3 косточек (Табл. 1).

Макроскопия (Внешние признаки). ЕФ соответственно дает информацию только об этих двух видах плодов боярышника (Табл. 2). В ГФ XI кроме общей характеристики плодов дано описание всех 12 видов боярышника, их характеристика представлена в виде табли-

Таблица 4

Сравнительные данные по идентификации (метод ТСХ) плодов боярышника по монографии ЕФ и статье ГФ XI

	ЕФ «Hawthorn berries»	ГФ XI «Плоды боярышника»
ТСХ	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться три зоны, совпадающие по положению и флуоресценции с зонами кислоты хлорогеновой, гиперозида и кислоты кофейной на хроматограмме раствора сравнения, три зоны слабо-красноватой флуоресценции, одна из которых совпадает по положению и флуоресценции с зоной рутина на хроматограмме раствора сравнения, две другие расположены выше зоны гиперозида на хроматограмме раствора сравнения. Ниже и выше зоны кислоты кофейной проявляются несколько зон светло-голубой флуоресценции.	На уровне пятна ГСО гиперозида должна появиться полоса темно-коричневого цвета. Затем пластинку обрабатывают 5 % спиртовым раствором алюминия хлорида и нагревают в течение 2-3 мин в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С. При этом пятно приобретает ярко-желтую окраску в видимом и яркую желто-зеленую флуоресценцию в УФ-свете (гиперозид).

Таблица 5

Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению плодов боярышника по монографии ЕФ и статье ГФ XI

Показатели	ГФ XI «Плоды боярышника»	ЕФ «Hawthorn berries»
содержание подгоревших плодов	не более 2 %	
содержание незрелых плодов (буровато-зеленых)	не более 1 %	
содержание поврежденных плодов		не более 5 %
содержание плодов, поврежденных вредителями, дробленых, отдельных косточек, веточек, плодоножек, в т.ч. отделенных при анализе	не более 5 %	
органическая примесь	не более 1 %	не более 2 %
минеральная примесь	не более 0.5 %	
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 14 %	не более 12 %
общая зола	не более 3 %	не более 5 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 1 %	
количественное определение	не менее 0.06 % флавоноидов, в пересчете на гиперозид	не менее 1 % процианидинов, в пересчете на цианидина хлорид (C ₁₅ H ₁₁ ClO ₆) и на сухое сырье

цы, прилагаемой к статье. Основными различиями являются также цвет - от красновато-коричневого до темно-красного (ЕФ), от желто-оранжевого и буровато-красного до темно-бурого или черного (ГФ XI), а также размеры ложного плода *Боярышника сглаженного* - 13 мм в длину (ЕФ), 5-9 мм (ГФ XI).

Микроскопия. В ЕФ существенных отличий от ГФ XI не имеется (Табл. 3), а если сравнивать с ГОСТ 3852-75 [14] на плоды боярышника — микроскопические характеристики практически идентичны. Различие наблюдается в проведении эксперимента: в ЕФ исследования проводят на измельченном порошке плодов, а в ГФ XI - на поперечных срезах плодов.

Идентификация. Метод тонкослойной хроматографии (Качественные реакции). В ЕФ идентификация проводится методом тонкослойной хроматографии (2.2.27). Приведен полный хроматографический профиль испытуемого раствора, полученный в условиях определения и состоящий из флавоноидов (рутин, гиперозид), фенилкарбонновых кислот (хлорогеновая и кофейная кислоты), а также близлежащих родственных соединений. В ГФ XI идентификация проводится также методом тонкослойной хроматографии и регламентируется наличие одного пятна на уровне ГСО гиперозида (Табл. 4).

Посторонние примеси. Как было сказано выше, ЕФ не допускает содержание трех видов боярышника, кроме того, монографией ЕФ регламентируется содержание поврежденных плодов и других примесей (минераль-

ной и органической). ГФ XI дополнительно регламентирует количество подгоревших и буровато-зеленых плодов (Табл. 5).

Как в ЕФ, так и в ГФ XI приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», однако нормирование разное.

ГФ XI дополнительно регламентирует количество золы, нерастворимой в 10 % растворе кислоты хлористоводородной.

Количественное определение. По этому разделу наблюдается существенная разница в подходах указанных Фармакопей к классу соединений, выбранному для определения количественного содержания. ЕФ регламентирует содержание процианидинов (не менее 1 %), а ГФ XI — флавоноидов (не менее 0.06 %).

Таким образом, сравнительный анализ монографий показал, что при довольно большом видовом разнообразии рода боярышник на территории Украины, приняв в ГФУ без изменений монографию ЕФ, производители и потребители лишаться 10 видов этого популярного растительного лекарственного сырья. Если даже не принимать во внимание описание сырья, такие виды как боярышник Королькова, боярышник желтый, боярышник пятипестичный в соответствии с монографией ЕФ формально подпадают под действие раздела «Посторонние примеси» (содержание более трех косточек в плоде) и не могут быть использованы в качестве лекарственного растительного сырья. Несомненно также и то, что такие виды как боярышник даурский, боярышник восточно-балтийский,

Таблица 6

Результаты анализа образцов плодов боярышника в соответствии с требованиями ГФ XI

Показатели	Нормирование	1	2	3	4	5	6	7	8
описание		соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
внешние признаки		+	+	+	+	+	+	+	+
микроскопия		+	+	+	+	+	+	+	+
качественные реакции	ТСХ	+	+	+	+	+	+	+	+
содержание подгоревших плодов	не более 2 %	не обн.	не обн.	1.9	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.
содержание незрелых плодов (буровато-зеленых)	не более 1 %	не обн.	не обн.	0.8	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.
содержание плодов, поврежденных вредителями, дробленых, отдельных косточек, веточек, плодоножек, в т.ч. отделенных при анализе	не более 5 %	0.1	0.3	4.1	0.2	не обн.	0.4	не обн.	не обн.
органическая примесь	не более 1 %	0.1	0.1	0.9	0.3	не обн.	0.1	не обн.	0.1
минеральная примесь	не более 0.5 %	0.1	0.1	0.45	0.4	0.3	0.2	не обн.	0.1
влажность	не более 14 %	8.6	9.4	13.9	11.43	7.9	7.98	6.7	9.29
общая зола	не более 3 %	2.1	2.2	2.3	2.1	1.95	2.2	2.0	2.1
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 1 %	0.55	0.49	0.48	0.41	0.52	0.63	0.54	0.48
количественное определение	не менее 0.06 % флавоноидов, в пересчете на гиперозид	0.08	0.068	0.062	0.086	0.155	0.091	0.16	0.065

боярышник даугавский, описанные в ГФ XI, на территории Украины не произрастают. С другой стороны, такое сырье может экспортироваться с ближнего зарубежья (Россия, Белоруссия, Казахстан).

Сравнение показателей качества действующей на территории Украины статьи ГФ XI «Плоды боярышника» и одноименной монографии ЕФ показало, насколько сложно и небезболезненно может произойти гармониза-

Таблица 7

Результаты анализа образцов плодов боярышника в соответствии с требованиями ЕФ

Показатели	Нормирование	1	2	3	4	5	6	7	8
описание		-	-	-	-	-	-	-	-
свойства		+	+	+	+	+	+	+	+
макроскопия		-	-	-	-	-	-	-	-
микроскопия		+	+	+	+	+	+	+	+
ТСХ		+	+	+	+	+	+	+	+
посторонние примеси		+	+	-	+	+	+	+	-
содержание ложных и поврежденных плодов	не более 5 %	0,1	0.3	4.1	0.2	не обн.	0.4	не обн.	не обн.
органическая примесь	не более 2 %	0.1	0.1	0.9	0.3	не обн.	0.1	не обн.	0.1
минеральная примесь		0.1	0.1	0.45	0.4	0.3	0.2	не обн.	0.1
потеря в массе при высушивании	не более 12 %	8.6	9.4	13.9	11.43	7.9	7.98	6.7	9.29
общая зола	не более 5 %	2.1	2.2	2.3	2.1	1.95	2.2	2.0	2.1
количественное определение	не менее 1 % процианидинов, в пересчете на цианидина хлорид (C ₁₅ H ₁₁ ClO ₆) и на сухое сырье	1.69	1.2	0.79	1.71	2.77	1.77	2.41	0.82

ция с требованиями ЕФ без проведения фармакогностических исследований отечественного лекарственного растительного сырья на соответствие этим требованиям.

В качестве объектов исследования были использованы образцы плодов боярышника, собранные в Николаевской (1-2), Винницкой (3), Сумской (4), Кировоградской (5), Львовской (6), Харьковской (7), Симферопольской (8) областях. Данные образцы представляют собой, в основном, смеси таких видов боярышника: колючий, однопестичный, отогнуточашелистиковый. Образец 8 - боярышник Корякова.

Товароведческий (отбор проб, содержание примесей, степень измельчения, поражение амбарными вредителями, содержание влаги и золы), макроскопический, микроскопический анализ проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, ГОСТ, [15], фитохимический анализ — по методикам, описанными в ЕФ и ГФ XI.

Результаты анализа образцов боярышника в соответствии с требованиями ГФ XI представлены в Табл. 6. Все проанализированные образцы удовлетворяли требованиям данной статьи по всем показателям.

В связи с тем, что исследуемые образцы сырья представляют собой смеси различных видов плодов боярышника, не описанных в

ЕФ, они не удовлетворяли требованиям ЕФ по описанию и макроскопическим характеристикам. Кроме того, образец 3 забракован из-за наличия подгоревших и недозрелых плодов (по требованиям ЕФ таких вообще не должно быть), а образец 8 - из-за цвета плода (буровато-оранжевый), шаровидной приплюснутой с полюсов формы и наличия 5 косточек в плоде. Результаты анализа приведены в Табл. 7.

При проведении микроскопических исследований во всех образцах были обнаружены характерные диагностические признаки. Исследования по ГФ XI проводили в соответствии с требованиями статьи «Методы анализа лекарственного растительного сырья», в которой описана техника микроскопического анализа для плодов. Аналогичная статья в ЕФ отсутствует.

При проведении исследований, связанных с идентификацией сырья по методике ТСХ, описанной в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ, ПТСХ-АФ-В-УФ и «Silica gel 60 F254» фирмы «Merck» (Германия). На всех трех пластинах отмечалось хорошее разделение веществ, входящих в состав раствора сравнения, а также разделение компонентов испытуемого раствора. Однако на двух из пяти пластинах ПТСХ-АФ-А-УФ, наблюдался заметный краевой эффект [16], что приводило к значительному «перекоосу» хроматограммы. Рисунки типичных хроматограмм представлены (Рисунок).

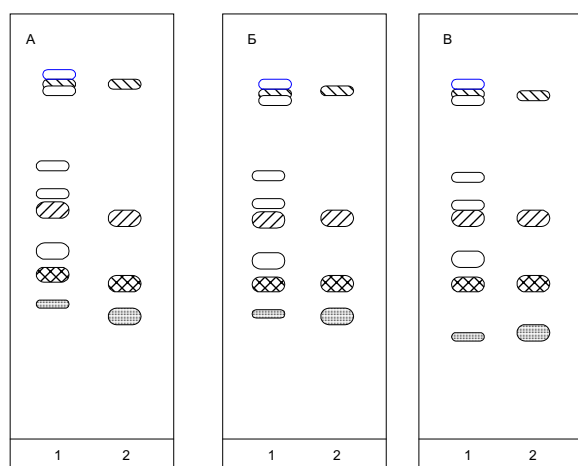
По показателю «Посторонние примеси» практически все проанализированные образцы соответствовали требованиям ЕФ. Как было сказано выше, исключение составляют образцы 3 и 8. Кроме того, образец 3 не соответствует требованиям ЕФ по показателю «Потеря в массе при высушивании» (13.9 %).

В монографии ЕФ на плоды боярышника проводится количественное определение процианидинов, в пересчете на цианидина хлорид (не менее 1 %).

Как видно из Табл. 7 в двух образцах плодов боярышника (3 и 8) содержание процианидинов ниже регламентируемого значения, т.е. данные образцы не удовлетворяют требованиям ЕФ. Это связано с наличием в образце 3 подгоревших плодов и недозревших, а образец 8 является по цвету буровато-оранжевым, шаровидной формы и др., т.е. не описанным в ЕФ.

Таким образом, за исключением образцов 3 и 8, проанализированные образцы плодов

Рисунок



Типичные хроматограммы образцов плодов боярышника

Примечания:

- 1 — испытуемый раствор;
- 2 — раствор сравнения (рутин Р, хлорогеновая кислота Р, гиперозид Р, кофейная кислота Р);
- А — пластинка ПТСХ-АФ-А-УФ;
- Б — пластинка ПТСХ-АФ-В-УФ;
- В — пластинка «Silica gel 60 F254» («Merck», Германия).

боярышника удовлетворяют требования ЕФ по количественному содержанию процианидинов, в пересчете на цианидина хлорид.

Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ показателей качества плодов боярышника в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI показал, что в анализируемых статьях набор показателей качества кардинально не отличается. Существенные различия в описании и макроскопических характеристиках делают невозможным безоговорочное принятие статьи ЕФ к включению в ГФУ.

2. Проведенные исследования показали, что в **основном** и по **основным** показателям качества отечественное лекарственное растительное сырье соответствует требованиям ЕФ. Фенольный состав проанализированных образцов по методике ТСХ соответствует требованиям ЕФ, а содержание процианидинов зависит от качества сырья и его вида (содержание процианидинов может колебаться от 0.79 % до 2.77 %).

3. При введении в ГФУ монографии ЕФ на плоды боярышника в национальную часть необходимо включить описание растений, а также раздел «Внешние признаки», приведенные в ГФ XI.

4. Стандартизация плодов боярышника по количественному содержанию иного класса действующих веществ (процианидины) требует пересмотра большого массива АНД на лекарственные препараты из данного растительного сырья, которое стандартизируется по количественному содержанию флавоноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сур С.В., Гриценко Э.Н. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения // Фарматека. — 2001. - № 9/10. - С. 10-14.
2. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation. Thirty-fourth Report. — Geneva: World Health Organization, 1996. - Annex 8. (WHO Technical Report Series. - No. 863.)
3. Растения для нас / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. - Санкт-Петербург: Учебная книга, 1996. - 654 с.
4. Quality control methods for medicinal plant materials. — Geneva: World Health Organization, 1998. - 123 p.
5. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 1999. — Volume 1. — 299 p.
6. WHO monographs on selected medicinal plants. - Geneva: World Health Organization, 2002. - Volume 2. - 357 p.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
9. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
10. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
11. European Pharmacopoeia. 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
12. Определитель высших растений Украины / Отв. ред. Ю.Н. Прокудин. — Киев: Наукова думка, 1987.
13. Лекарственные растения Украины / Ивашкин Д.С., Катина З.Ф., Рыбачук И.З., Иванов В.С., Бутенко Л.Т. - Киев: Урожай, 1975. - 360 с.
14. Лекарственное растительное сырье. — М.: Изд-во стандартов, 1980. — С. 204-208.
15. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Навч. посіб. - 2-е вид. -Х.: Вид-во НФаУ, 2003. - 408 с.
16. Розділяюча здатність пластинок для тонкошарової хроматографії: відповідність вимогам Державної Фармакопеї України / Зволінська Н.М., Герасимчук Т.В., Макаренко О.Г., Левін М.Г, Гризодуб О.І. // Фармацевтичний журнал. — 2002. — № 2. — С. 72-84.

Резюме

Котов А.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Т.М., Товмасын Е.К., Хованська Н.П., Воловик В.Г., Георгієвський В.П.

Питання введення у Державну Фармакопею України монографії «Плоди глоду»

Наведено порівняльний аналіз показників якості плодів глоду, що регламентуються ЄФ та ГФ XI. Суттєві відмінності в описі та макроскопічних характеристиках унеможливають беззаперечне прийняття монографії ЄФ до введення у ДФУ. Показано, що в основному та за основними показниками якості вітчизняна лікарська рослинна сировина відповідає вимогам ЄФ, а вміст процианидинів залежить від якості сировини та його виду. Запропоновано включити до національних вимог монографії ДФУ опис рослин, а також розділ «Зовнішні ознаки», наведені у ГФ XI. Показано необхідність додаткових досліджень за показником «Кількісне визначення».

Summary

Kotov A.G., Kotova E.E., Tikhonenko T.M., Tovmasyan E.K., Khovanskaya N.P., Volovic V.G., Georgiyevskiy V.P.

Matters of «Hawthorn berries» monograph introduction to the State Pharmacopoeia of Ukraine

The comparative analysis of hawthorn berries quality attributes, regulated by EP and SP XI, was conducted. Considerable distinctions in specification and macroscopic characters make impossible implicit accept of EP monograph for introduction to SPU. It was shown that generally and at the basic quality index of domestic herbal drugs satisfies requirements of EP, but procyanidins content depends on herbal drugs quality and its species. It was suggested to include in national parts SPU monographs the plant description, and also the section «External characters», which were given in SP XI. The necessity of additional studies under Assay was shown.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982).

Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦАС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч.сотр. (2004).

Котова Элина Эдуардовна. Окончила Харьковский государственный университет (1983). Науч.сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ.

Тихоненко Татьяна Михайловна. Окончила Харьковский государственный университет (1989) и Национальную фармацевтическую академию Украины. Работает в ГП НЭФЦ (с 1997). Науч. сотр. группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Ответственный редактор журнала «Фармаком».

Товмасын Ерануи Карапетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фар-

мако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Хованская Наталья Петровна. Окончила Харьковский государственный университет. Работает в ГНЦАС (с 1970). Зав. лабораторией фармакопейного анализа ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». К.фарм.н. (1992).

Воловик Виктор Григорьевич. Окончил Харьковский государственный университет. Науч. сотр. сектора химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦАС.

Георгиевский Виктор Петрович. Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского мединститута (1959). Работает в ГП ГНЦАС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦАС. Директор ГП НЭФЦ. Засл. деятель науки и техники Украины. Руководитель работ по созданию Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 615.11:615.322

Котова Э.Э., Котов А.Г., Хованская Н.П.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Стандартизация плодов боярышника и лекарственных препаратов на их основе по показателю «Количественное определение»

Изучено качество плодов боярышника и настоек, приготовленных на их основе, по показателю «Количественное определение» с целью выяснения возможности стандартизации данных объектов в соответствии с требованиями ЕФ. Показано, что при стандартизации как плодов боярышника, так и препаратов, приготовленных на их основе, проблематично руководствоваться только требованиями ЕФ, регламентирующими количественное содержание процианидинов. Разработана методика количественного определения флавоноидов в плодах боярышника, которая предложена для включения в национальную часть монографии ГФУ «Плоды боярышника».

Как лекарственное сырье в фармации используются плоды, цветки, листья и побеги боярышника. Из данного сырья готовят и используют в качестве лекарственных препаратов отвары, экстракты, настойки и таблетки.

В литературе в качестве биологически активных действующих веществ данного лекарственного сырья называют флавоноиды, антоцианы, тритерпеноиды [1].

В связи с таким широким набором биологически активных веществ медицинский спектр применения всех видов сырья, а также препаратов, приготовленных на его основе, достаточно широк. Так, для медицинского использования предложены выделенные из плодов некоторых видов боярышника антоцианидиновые пигменты. При этом учитывается их способность образовывать комплексы с ионами некоторых металлов, которые сравнительно быстро выводятся из орга-

низма, что очень важно для защиты организма от попавших в него радиоактивных элементов [2].

Широко используется антиишемическая активность флавоноидов из *Crataegus* [3]. Галеновые препараты боярышника усиливают кровообращение в коронарных сосудах сердца и сосудах мозга, оказывают антиаритмический эффект [4].

Предложены также препараты, приготовленные на основе экстрактов листьев, цветков и плодов *Crataegus*, для терапии и профилактики онкологических заболеваний. Готовые препараты содержат (0.1-13) % флавоноидов, (0.05-10) % процианидинов [5].

В России зарегистрировано более 25 лекарственных препаратов, содержащих в своем составе боярышник. Данные препараты из плодов, цветков и листьев боярышника обладают широким спектром фармакологической

активности. Установлено, что фитохимический состав цветков, плодов и листьев боярышника сходен, и активность обусловлена всем комплексом биологически активных веществ [6].

Из флавоноидов, присутствующих в листьях, цветках и плодах боярышника, в литературе отмечают сантин, 5-гидроксиаурентин, апигенин, кемпферол, кверцетин, 7-глюкозид апигенина, 3-галактозид кемпферола, гиперозид (3-галактозид кверцетина), витексин (С-гликозид апигенина), 4'-рамнозид витексина, 4'-рутинозид витексина а также (-) и (+) эпикатехины [7]. С-гликозиды доминируют в листьях боярышника, в цветках синтезируются биоиды, ди- и олигогликозиды лейкоантоцианидинов и другие производные флавана [4].

Из листьев, цветков и плодов боярышника вида *Crataegus stevenij* выделено и охарактеризовано 7 флавоноидов, причем впервые выделен липофильный флавоноид 4',7-диметилвый эфир скутеллареина [8].

Основным компонентом флавоноидной фракции во всех частях данного растения, независимо от вида, является гиперозид. Содержание суммы флавоноидов в плодах боярышника находится в пределах от 0.057 % до 0.085 % [9], минимальное содержание флавоноидов в листьях и цветах составляет: 1.39 % в цветках и 0.89 % - в листьях [8]. Содержание гиперозидов в цветках находится в пределах от 0.6 % до 0.9 %, в плодах — от 0.028 % до 0.04 %, в побегах — от 0.25 % до 0.39 % [10].

В настойках плодов боярышника содержание гиперозидов, в зависимости от сорта используемого сырья, колеблется от 0.001 % до 0.0036 % [11], содержание суммы флавоноидов — от 0.004 % и выше.

Из тритерпеновых соединений, присутствующих в побегах, цветках и плодах боярышника, отмечают прежде всего олеаноловую и маслиновую кислоты [12], находят также урсоловую, кратеговую, акантовую кислоты [4]. Содержание суммы тритерпеновых соединений в сырье различных видов колеблется: в цветках — от 2.08 % до 3.7 %, в плодах — от 1.8 % до 3.1 %, в побегах от 0.7 % до 1.7 % [12].

Антоцианы в плодах боярышника темноокрашенных видов представлены производными цианидина и пеонидина, причем значительно преобладают производные цианидина [1] — от 1.3 % до 3.1 %, в зависимости от сорта.

Среди методов, применяемых для определения действующих веществ боярышника, описаны следующие.

Методика определения содержания гиперозидов в плодах боярышника. Она включает экстракцию сырья 96 % спиртом, затем аликвоты полученного экстракта после выпаривания и обработки раствором NaCl пропускают через колонку с полиамидным сорбентом, элюируют суммой флавоноидов 96 % спиртом. Выделенный элюат хроматографируют на жидкостном хроматографе на колонке размером (250×4.6) мм Ultrasfere ODS с размером частиц 5 мкм, подвижная фаза: вода — ацетонитрил — кислота уксусная (80:16:4), скорость подвижной фазы 1 мл/мин, длина волны детектирования 257 нм. Содержание гиперозидов в сырье определяют, используя калибровочный график для гиперозидов-стандарта. Данную методику авторы также использовали для определения содержания гиперозидов в жидком экстракте боярышника [13].

Методика фотоколориметрического определения суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, для стандартизации сырья плодов боярышника. Она включает экстракцию суммы флавоноидов 96 % спиртом, очистку на колонке с полиамидным сорбентом и определение оптической плотности элюата при прибавлении спиртового раствора щелочи [9].

Методика количественного определения флавоноидов в настоях и отварах. Описаны спектрофотометрические методики, основанные на реакции комплексообразования с $AlCl_3$ [14].

Для стандартизации таблеток из плодов боярышника разработаны: метод ТСХ для идентификации флавоноидов, тритерпеновых соединений, каротиноидов, метод ВЭЖХ — для определения количественного содержания гиперозидов, метод ГЖХ — для определения жирнокислотного состава [15, 16].

Методика спектрофотометрического определения содержания суммы флавоноидов в плодах боярышника. Это методика с использованием в качестве стандартного образца кверцетина. Данную методику авторы, с учетом коэффициента пересчета, предлагают рассматривать как альтернативную для стандартизации плодов боярышника по содержанию суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид [17].

Методика определения количественного содержания суммы тритерпеновых соедине-

ний в цветках, плодах и побегах некоторых видов боярышника. Предложен гравиметрический метод [12].

В статье ГФ XI «Плоды боярышника» проводится количественное определение суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, и их содержание регламентируется на уровне не менее 0.06 %. Методика количественного определения суммы флавоноидов заключается в следующем: проводится экстракция из сырья 95 % спиртом при нагревании, полученный экстракт пропускают через колонку с полиамидным сорбентом, собирая фракцию суммы флавоноидов, затем измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 365 нм. Параллельно аналогичным образом обрабатывают раствор СО гиперозида [18]. Данная методика определения количественного содержания суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, трудоемка и труднопроизводима.

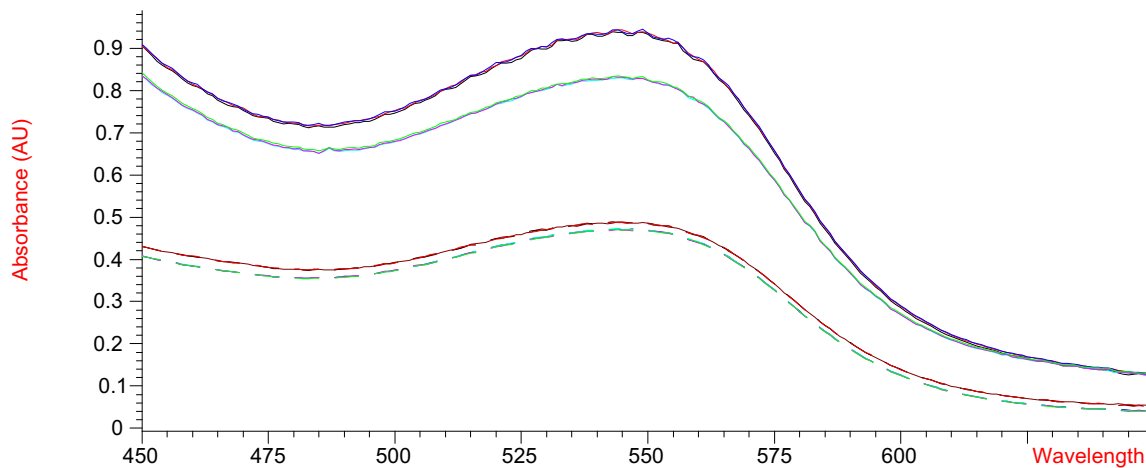
В монографии Европейской Фармакопеи (ЕФ) на плоды боярышника «Hawthorn berries» проводится количественное определение процианидов, в пересчете на цианидина хлорид, и их содержание регламентируется на уровне не менее 1 %. Методика определе-

ния процианидинов заключается в следующем: проводится экстракция из сырья 70 % спиртом при нагревании, полученный экстракт нагревают с раствором кислоты хлористоводородной для получения окрашенных солей цианидинов, полученные соли экстрагируют бутанолом и измеряют оптическую плотность окрашенных растворов при длине волны 545 нм. Расчет количественного содержания проводят, используя значение удельного показателя поглощения цианидина хлорида, который при измеряемой длине волны равен 75 [19].

Как видно из сказанного выше, спектр подходов к стандартизации как сырья боярышника, так и препаратов, приготовленных на его основе, достаточно широк, причем преобладающим является стандартизация данных объектов по содержанию суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид. В то же время стандартизация плодов боярышника по показателю «Количественное определение» в ЕФ и ГФ XI кардинально отличаются.

Цель данной работы — изучение качества плодов боярышника и препаратов, приготовленных на их основе, по показателю «Количественное определение» для выяснения воз-

Рисунок 1



« # »	«Name»	«Abs<545nm>»
1	«Boyaryshnik 1»	0.936691
2	«»	0.943955
3	«»	0.938469
4	«Boyaryshnik 2»	0.829178
5	«»	0.830609
6	«»	0.832697
7	«Boyaryshnik 3»	0.48836
8	«»	0.486432
9	«»	0.486443

Типичные спектры поглощения испытуемых растворов, полученные при определении количественного содержания антоцианидинов в плодах боярышника

возможности стандартизации данных объектов в соответствии с требованиями ЕФ. Также решалась задача разработки менее трудоемкой методики определения количественного содержания суммы флавоноидов в плодах боярышника.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использованы образцы плодов боярышника, собранные в Николаевской (1-2), Винницкой (3), Сумской (4), Кировоградской (5), Львовской (6), Харьковской (7), Симферопольской (8) областях Украины.

Данные образцы были проанализированы по методике ЕФ, в них определено содержание процианидинов (типичные спектры поглощения, полученные при определении процианидинов, приведены на Рис. 1).

Параллельно было проведено определение количественного содержания суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид. В связи с тем, что методика определения количественного содержания суммы флавоноидов, описанная в ГФ XI, достаточно трудоемка, перед нами стал вопрос о ее переработке. За основу была взята методика, разработанная в лаборатории фарманализа ГП НЭФЦ для введения в АНД «Настойка боярышника».

Разработанная нами методика количественного определения заключается в следующем: измельченное сырье экстрагируют 70 % спиртом при нагревании, полученное извлечение фильтруют и с аликвотой полученного фильтрата проводят реакцию с раствором $AlCl_3$, измеряя оптическую плотность испытуемого раствора и раствора СО гиперозида при длине волны 409 нм.

Правильность данной методики проверялась методом добавок известных количеств гиперозида к аликвоте испытуемого раствора. Графики линейной зависимости полученных при этом оптических плотностей растворов от концентрации добавок гиперозида (с нулевой точкой и без нее) и типичные спектры поглощения испытуемого раствора боярышника и раствора СО гиперозида приведены на Рис. 2, 3, 4, 5. Как видно из Рис. 4, 5, во-первых, получен удовлетворительный коэффициент корреляции линейной зависимости ($R = 0.9989$), во-вторых, параметры А уравнения линейной зависимости в случае построения графика с использованием нулевой точки (раствор без добавок гиперозида) и без нулевой точки статистически значимо

не различаются (в первом случае это величина 0.27123 ± 0.0066 , во втором — 0.25994 ± 0.00974), что свидетельствует о достоверности получаемых результатов определения количественного содержания суммы флавоноидов по данной методике.

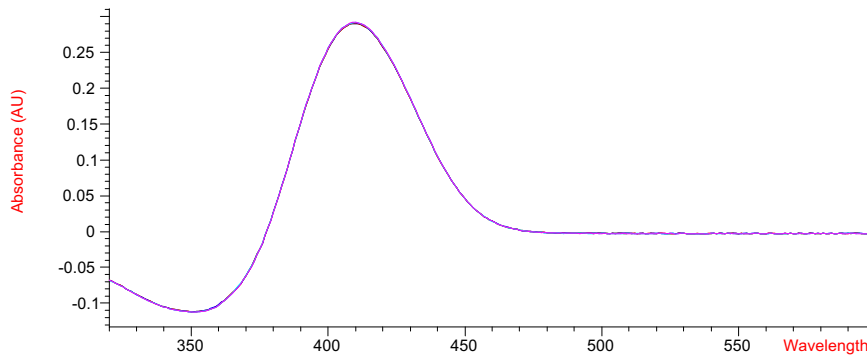
Данные анализа по содержанию процианидинов и суммы флавоноидов представлены в Табл. 1. Как видно из Табл. 1, в двух образцах плодов боярышника (в 3 и 8) содержание процианидинов ниже регламентируемого значения, т.е. данные образцы не удовлетворяют требованиям ЕФ. В то же время содержание суммы флавоноидов в указанных образцах удовлетворяет требованиям ГФ XI. Следует отметить, что результаты определения количественного содержания суммы флавоноидов по разработанной нами методике и методике ГФ XI (данные представлены предыдущей работе) коррелируют и отличаются в среднем на 3 %.

Также были проанализированы на содержание процианидинов 13 образцов настоек из плодов боярышника различных украинских производителей по методике ЕФ, которая была доработана применительно к данной лекарственной форме. Кроме того, параллельно по методике утвержденных АНД на настойки из плодов боярышника в тех же образцах настоек было проведено определение содержания суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид. Данные представлены в Табл. 2.

Для определения пределов содержания процианидинов в настойке из плодов боярышника в расчет принимали, во-первых, регламентируемое ЕФ содержание процианидинов в плодах боярышника (не менее 1 %), во-вторых, учитывали степень экстракции определяемых веществ в процессе получения препарата. Для этого нами был проведен следующий эксперимент: из трех различных образцов плодов боярышника, в которых предварительно определено содержание процианидинов, были получены настойки боярышника, и в них также определялось содержание процианидинов. В результате данного эксперимента было установлено, что в процессе получения настойки экстрагируется от 61 % до 63 % процианидинов. Учитывая разведение при получении настойки (1: 10), получаем, что теоретическое содержание процианидинов в свежеприготовленной настойке может быть около 0.06 %.

Как видно из Табл. 2, содержание процианидинов в настойках боярышника меняется

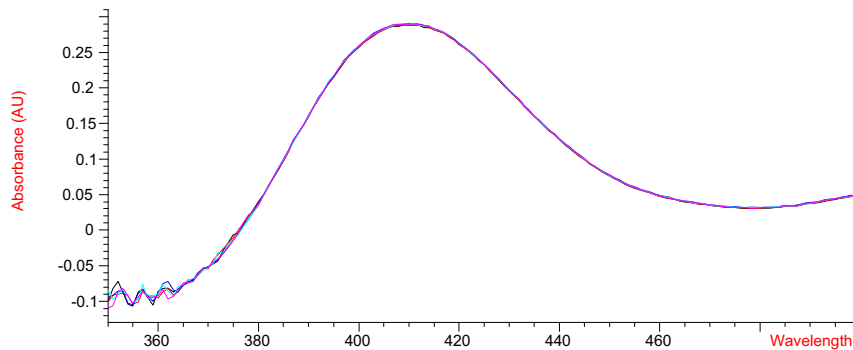
Рисунок 2



« # »	«Name»	«Abs<409nm>»
1	«SO giperozid»	0.29007
2	«m = 0.0327g/50»	0.290764

Типичный спектр поглощения раствора СО гиперозида, полученный при определении содержания суммы флавоноидов в плодах боярышника

Рисунок 3



« # »	«Name»	«Abs<409nm>»
1	«Boyar»	0.288159
2	«m = 4.0011g»	0.288445

Типичный спектр поглощения испытуемого раствора, полученный при определении содержания суммы флавоноидов в плодах боярышника

Рисунок 4

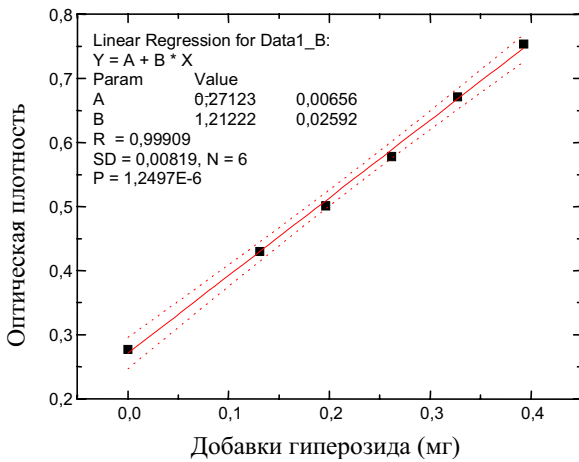


График зависимости оптических плотностей испытуемых растворов боярышника от концентрации добавок гиперозида (с нулевой точкой)

Рисунок 5

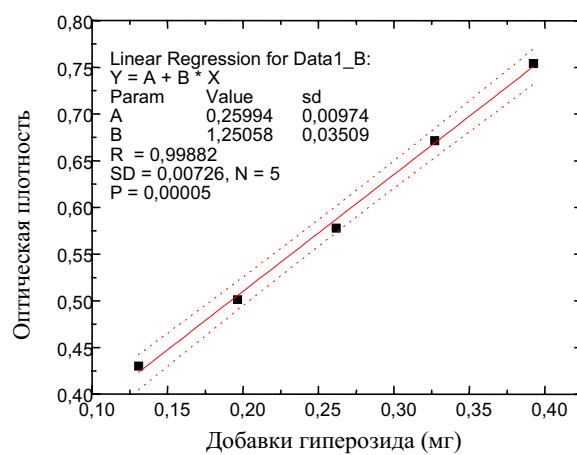


График зависимости оптических плотностей испытуемых растворов боярышника от концентрации добавок гиперозида (без нулевой точки)

Таблица 1

Содержание процианидинов и суммы флавоноидов в образцах плодов боярышника

Образцы плодов боярышника	Содержание суммы флавоноидов (не менее 0.06 %)	Содержание процианидинов (не менее 1 %)
1	0.078	1.69
2	0.067	1.2
3	0.063	0.79
4	0.085	1.71
5	0.16	2.7
6	0.09	1.7
7	0.162	2.4
8	0.064	0.82

Таблица 2

Содержание процианидинов и суммы флавоноидов в образцах настоек из плодов боярышника

Образцы настоек из плодов боярышника	Срок годности	Содержание суммы флавоноидов (%)	Содержание процианидинов (%)
0301/2004 (Николаев)	до 01.2008	0.0063	0.09
1011/2003 (Николаев)	до 11.2007	0.00507	0.085
050902 (Сарепта)	до 09.2006	0.0062	0.062
030702 (ГНЦЛС)	до 07.2006	0.0051	0.06
010504 (ГНЦЛС)*	до 05.2008	-	0.074
020504 (ГНЦЛС)*	до 05.2008	-	0.105
030504 (ГНЦЛС)*	до 05.2008	-	0.108
50498 (ФФ Луганск)	до 05.2002	0.0039	0.03
02.2000 (Николаев)	до 03.2003	0.0040	0.031
07.2000 (Николаев)	до 08.2004	0.0043	0.043
11.2000 (Николаев)	до 12.2004	0.0043	0.044
08.2001 (Николаев)	до 09.2005	0.0050	0.046
03.2002 (Николаев)	до 04.2006	0.0046	0.043

Примечание.

* — приготовлено из образцов сырья 2, 1, 6, соответственно.

в процессе хранения. Если по содержанию суммы флавоноидов практически все проанализированные серии настоек удовлетворяют регламентируемым требованиям (не менее 0.004 %), то содержание процианидинов в настойках 2000 года выпуска и даже 2002 года выпуска (Николаев, серия 032002) находится ниже теоретически ожидаемого (не менее 0.06 %), несмотря на то, что срок годности данных серий еще не истек. Это может быть связано, во-первых, с использованием при производстве настойки сырья с заниженным содержанием процианидинов, во-вторых, с разложением определяемых веществ в процессе хранения.

Выводы

1. При введении монографии на плоды боярышника в ГФУ проблематично руководствоваться только требованием ЕФ, регламентирующим количественное содержание процианидинов.

2. Не все описанные в ГФ XI виды боярышника соответствуют требованиям ЕФ по содержанию процианидинов.

3. Если, по аналогии с плодами боярышника, в настойках из плодов боярышника переходить на регламентацию в них содержания процианидинов, большинство выпускаемых отечественных настоек не будет соответствовать регламентируемым требованиям в течение установленного срока годности.

4. Разработанная нами методика определения количественного содержания суммы флавоноидов в плодах боярышника менее трудоемка по сравнению с методикой, приведенной в статье ГФ XI «Плоды боярышника», и позволяет получить достоверные результаты количественного определения суммы флавоноидов.

5. Рекомендуем в национальную часть монографии «Плоды боярышника» ГФУ включить раздел «Количественное определение».

Флавоноиды» с использованием разработанной методики определения количественного содержания суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. — Київ: Гол.ред. УРЕ, 1990. — С. 112.
2. Бенькович Е.И., Кличко Ю.А. Пищевые красители из плодов темно-окрашенных видов боярышника // Химия пищевых добавок: Тез. докл. Всесоюзной конф. Черновцы, 25-27 апреля 1989 года. - Киев, 1989. - С. 115.
3. Antiischämische Wirkung von Flavonoiden aus Crataegus / Schuessler M., Acar D., Cordes A., Holze J., Rump A.F.E., Fricke U. // Arch. Pharm. - 1993. — V. 326, No. 9. - S. 706.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Усакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Харків: «Трапор», 2000. — 704 с.
5. Verwendung von Crataegus-Zubereitungen zur Prophylaxe und Therapie neoplastischer Erkrankungen. Заявка 19823679. Германия, МПК⁶ А 61 К 35/78 / Schumacher Katrin (Nativia Health Products GmbH). - № 19823679.4; Заявлено 20.05.1998; Опубл. 25.11.1999.
6. Перспективы создания экстракционных препаратов боярышника / Марченко Н.В., Лесиовская Е.Е., Сакарян Е.И., Гончарук О.В., Мяскоков В.Ю., Иванов Е.В. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы V Международного съезда. Санкт-Петербург - Петродворец, 5-7 июля 2001 года. — СПб: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2001. - С. 97-100.
7. Mericli A.H., Ergezen K. Flavonoids of Crataegus tanacetifolia (Lam.) Pers. (Rosaceae), an epidemic species from Turkey // Sci. Pharm. - 1994. — V. 62, No. 3. - P. 277-281.
8. Melikoglu G., Mericli A.H. Flavonoids of Crataegus stevenii // Pharmazei. - 2000. — V. 55, No. 4. - P. 326-327.
9. Киселева Т.А., Самылина И.А. Количественное определение суммы флавоноидов в плодах боярышника // Фармация. — 1987. — Т. 36, № 5. - С. 30-32.
10. Применение метода ВЭЖХ в анализе сырья боярышника / Евдокимова О.В., Осокин Д.М., Самылина И.А., Соколов И.В.: Сб. науч. тр. НИИ фармации Министерства здравоохранения Российской Федерации. - 1995. — Вып. 34. - С. 105-109.
11. Стандартизация настойки плодов боярышника методом ВЭЖХ / Евдокимова О.В., Осокин Д.М., Самылина И.А., Соколов И.В.: Там же. - 1996. — Вып. 35. - С. 85-87.
12. Евдокимова О.В., Самылина И.А. Изучение тритерпеновых соединений сырьевых источников боярышника: Там же. - 1995. — Вып. 34. - С. 172-177.
13. Количественное определение гиперозида в сырье и жидком экстракте боярышника методом ВЭЖХ / Морев С.Н., Киселева Т.А., Попов Д.М., Самылина И.А. // Химико-фармацевтический журнал. - 1989. — Т. 23, № 7. - С. 853-855.
14. Совершенствование анализа и технологии настоев и отваров, содержащих флавоноиды / Аносова О.Г., Колпакова М.В., Минникова Н.И., Мухамеджимова Д.М., Попов Д.М. // Фармация. - 1994. — Т. 43, № 1. - С. 30-34.
15. Стандартизация таблеток плодов боярышника / Самылина И.А., Евдокимова О.Р., Девяткина И.А., Ермакова В.А. // Тез. докл. III Рос. нац. конгр. «Человек и ле-

карство» (Москва, 16-20 апреля 1996 года). - М., 1996. - С. 320.

16. Евдокимова О.В., Самылина И.А., Девяткина И.А. Исследование по разработке и стандартизации таблеток плодов боярышника: Сб. науч. тр. НИИ фармации Министерства здравоохранения Российской Федерации. - 1998. — Вып. 37. - Ч. 2. - С. 150-158.
17. Спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид / Евдокимова О.В., Служаева З.П., Самылина И.А., Казьмина Э.М., Апполонова Л.С.: Там же. - С. 158-165.
18. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - 400 с.
19. European Pharmacopoeia. 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.

Резюме

Котова Е.Е., Котов А.Г., Хованська Н.П.

Стандартизація плодів глоду та лікарських препаратів на їх основі за показником «Кількісне визначення»

Вивчено якість плодів глоду та настоек, приготованих на їх основі, за показником «Кількісне визначення» з метою з'ясування можливості стандартизації даних об'єктів у відповідності до вимог ЄФ. Показано, що при стандартизації як плодів глоду, так і препаратів, приготованих на їх основі, проблематично керуватися лише вимогами ЄФ, що регламентують кількісний вміст проціанідинів. Розроблено методику кількісного визначення флавоноїдів у плодах глоду, що запропонована для введення в національну частину монографії ДФУ «Плоди глоду».

Summary

Kotova E.E., Kotov A.G., Khovanskaya N.P.

The standardization of hawthorn berries and preparations on the basis of ones by Assay

The quality of hawthorn berries and tinctures prepared on the basis of ones, by Assay for the purpose of determination of the capacity of those objects standardization in accordance with EP requirements was studied. It was shown that under the standardization of hawthorn berries, as well as preparations on the basis of ones, problematically directed only by EP requirements, which regulated quantitative procyanidins content. Procedure of flavonoids assay in hawthorn berries, which was suggested for inclusion in national part of SPU monograph «Hawthorn berries», were developed.

Котова Элина Эдуардовна. Окончила Харьковский государственный университет (1983). Науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦЛС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч.сотр. (2004).

Хованская Наталья Петровна. Окончила Харьковский государственный университет. Работает в ГНЦЛС (с 1970). Зав. лабораторией фармакопейного анализа ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». К.фарм.н. (1992).

Фітохімічні дослідження

УДК 615:322:577.127.4:577.114

Литвиненко В.И., Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»
Курский государственный медицинский университет, Россия

Изучение состава флавоноидов и полисахаридов травы мальвы низкой (*Malva pusilla* Smith.)

В статье приведены результаты исследования флавоноидов и полисахаридов травы *Malva pusilla* Smith. методами бумажной хроматографии и ВЭЖХ. Указанными методами обнаружено 7 флавоноидов, 6 из них в данном растении идентифицированы впервые. Установлено, что углеводный комплекс травы *Malva pusilla* Smith. представлен водорастворимыми полисахаридами, пектиновыми веществами, гемицеллюлозами; определен их моносахаридный состав.

Семейство Мальвовые включает 75 родов и около 1000 видов, распространенных во всех частях света, за исключением очень холодных областей. В странах СНГ произрастает 12 родов и около 90 видов этого семейства [5]. Одним из широко распространенных родов семейства Мальвовые является род Мальва, многие представители которого издавна и широко применяются в научной и народной медицине различных стран для лечения ряда заболеваний.

Мальва низкая — *Malva pusilla* Smith. — одно- или двулетнее травянистое растение семейства мальвовые (Malvaceae), широко распространенное на всей территории Европейской части СНГ, Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке [6].

Мальва низкая растет как обыкновенный и широко распространенный рудеральный сорняк у дорог, вблизи жилья, по улицам, на огородах, в садах и парках; встречается по ущельям в горах, по сухим каменистым руслам на высоте до 2500 м над уровнем моря [5, 6].

Листья этого растения в качестве официального лекарственного сырья описаны в I-IV изданиях Российской Фармакопеи [10]. Цветки этого вида являлись официальным сырьем в Японии [6, 13].

В настоящее время мальва низкая широко применяется в народной медицине при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, как отхаркивающее, обволакивающее средство, при легочных заболеваниях (в частности, при туберкулезе), гастритах, колитах. Наружно его используют в виде примочек при кожных заболеваниях, язвенных процессах, опухолях, геморрое. Этот вид применяют в качестве заменителя *Althaea officinalis* L. [6]. Такое использование объяс-

няется наличием в корнях и листьях мальвы низкой большого количества слизи.

Известно, что мальва содержит также витамин С, стероидные соединения (фитостерин), жирное масло (в состав которого входит пальмитиновая, стеариновая, олеиновая кислоты), воск, каротиноиды, дубильные вещества. В цветках обнаружен антоциан (мальвин) [6].

Прежде всего, мальва низкая известна как растение, содержащее полисахариды. Ранее нами показано, что этот вид содержит комплекс БАВ фенольной природы, в том числе и флавоноиды [2].

Целью нашей работы явилось исследование компонентного состава флавоноидов и полисахаридов надземной части мальвы низкой.

Материалы и методы

Объектом исследования служила воздушно-сухая измельченная надземная часть мальвы низкой. Сырье заготовлено в 2000-2002 гг. в Курской области (окр. г. Курска; Курчатовский р-н, п. Дичня) в период массового цветения растений.

Для выделения полифенольных соединений воздушно-сухое сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 2 мм. 100 г сырья экстрагировали 70 % спиртом этиловым при соотношении сырье-экстрагент 1:5 путем нагревания на кипящей водяной бане в колбе с обратным холодильником. Объединенные извлечения упаривали под вакуумом до водного остатка, охлаждали, фильтровали (для отделения хлорофилла и смол). Фильтрат использовали для последовательной жидкостной экстракции органическими растворителями с увеличивающейся полярностью: хло-

роформом, этилацетатом. Водный остаток спирто-водного извлечения обрабатывали 7-8 раз в делительной воронке равным объемом хлороформа. Водный остаток после экстракции хлороформом нагревали на водяной бане для удаления хлороформа, охлаждали и обрабатывали этилацетатом. Объединенные этилацетатные извлечения упаривали и получали этилацетатную фракцию.

Наличие флавоноидов определяли в этилацетатных фракциях и водном остатке извлечения из травы мальвы низкой с помощью характерных качественных реакций (цианидиновой пробы и цианидиновой пробы по Брианту, с 2 % раствором алюминия хлорида, с 10 % раствором натрия гидроксида) [1, 11, 12]. Положительные реакции свидетельствуют о присутствии флавоноидов в исследуемом сырье.

Также нами была использована хроматография на бумаге («Ленинградская средняя») в системах растворителей: 15 % раствор кислоты уксусной; бензол — этилацетат - кислота уксусная (50:50:1) с использованием для проявления специфических реактивов (пары аммиака, 10 % раствор натрия гидроксида в 96 % спирте этиловом, 2 % раствор циркония хлороксида в спирте метиловом) [9]. Хроматограммы просматривали в УФ-свете до и после обработки хромогенными реактивами.

Для детального изучения компонентного состава флавоноидных соединений травы мальвы низкой применяли метод ВЭЖХ.

Для исследования надземную часть мальвы низкой измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 2 мм. 10.0 г сырья помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 50 мл 70 % спирта этилового. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 ч с момента закипания спирто-водной смеси. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем 70 % спиртом этиловым до метки (испытуемый раствор). Параллельно готовили серию 0.05 % растворов сравнения флавоноидов в спирте метиловом.

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSON» (Франция) (модель 305) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 (USA) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования (программа «МультиХром для «Windows»). Хроматографическая колонка PLATINUM EPS C 18 100 A, размером

(4.6 × 250) мм с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза: ацетонитрил - вода - кислота фосфорная концентрированная (400:600:5). Скорость подвижной фазы 0.8 мл/мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора GILSON UV-VIS (модель 151), рабочая длина волны 254 нм. Объем вводимой пробы — 10 мкл. Температура колонки комнатная.

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

Оценку количественного содержания идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили по средним значениям площадей пиков, используя метод внутренней нормализации.

Из шрота, оставшегося после получения полифенольных соединений, последовательно выделяли полисахариды по методике Н.К. Кочеткова [3]: сначала водорастворимые полисахаридные комплексы (ВРПС), затем пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозы (ГЦ А, ГЦ Б).

Для получения ВРПС использовали воздушно-сухой шрот сырья после экстракции полифенольных соединений 70 % спиртом этиловым [1]. 100 г воздушно-сухого шрота экстрагировали 2 л горячей воды при нагревании до температуры 95 °С в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды при соотношении сырье-экстрагент 1:10. Растительный материал отделяли центрифугированием, а объединенные экстракты упаривали до 1/5 первоначального объема. Полисахариды осаждали трехкратным (по отношению к извлечению) объемом 96 % спирта этилового при комнатной температуре. Выпавшие плотные осадки отфильтровывали, промывали 96 % спиртом этиловым, ацетоном, затем высушивали и взвешивали.

Из шрота, оставшегося после получения ВРПС, выделяли ПВ. Экстракцию сырья проводили трехкратно смесью 0.5 % растворов кислоты щавелевой и оксалата аммония (1:1) в соотношении 1:20 при температуре (80-85) °С в течение 2 ч. Объединенные экстракты концентрировали и осаждали пятикратным объемом 96 % спирта этилового. Полученные осадки отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, высушивали и взвешивали.

Из шрота, оставшегося после выделения ПВ, выделили ГЦ А и ГЦ Б. Экстракцию проводили 10 % раствором натрия гидроксида в соотношении 1:5 при комнатной температуре в течение 12 ч. При прибавлении кислоты уксусной ледяной образовался осадок ГЦ А, который отфильтровывали, высушивали и взвешивали. К фильтрату прибавляли двукратный объем 96 % спирта этилового, при этом образовывался осадок ГЦ Б, который промывали 96 % спиртом этиловым, высушивали и взвешивали [3].

Для установления моносахаридного состава ВРПС, ПВ, ГЦ проводили их гидролиз кислотой серной (1 моль/л) [7].

Моносахариды определяли в гидролизатах методом хроматографии на бумаге в системах растворителей: н.бутанол - пиридин - вода (6:4:3) и этилацетат - кислота уксусная - кислота муравьиная - вода (18:3:1:4) параллельно с достоверными образцами моносахаридов. Хроматограммы после высушивания на воздухе обрабатывали анилинфталатным реактивом и нагревали в сушильном шкафу при температуре (100-105) °С; моносахариды проявлялись в виде красновато-коричневых пятен.

Определение количественного содержания сахаров в гидролизатах выделенных ВРПС и ПВ проводили денситометрически после хроматографии в тонком слое сорбента [8].

Результаты и их обсуждение

В результате хроматографического анализа в траве мальвы низкой в УФ-свете при длине волны 366 нм обнаружено не менее 10 веществ в виде темных пятен и пятен с желтой флуоресценцией, отнесенных к флавоноидным соединениям.

В траве мальвы низкой методом ВЭЖХ было установлено наличие 7 веществ флавоноидной природы, которые по относительным временам удерживания стандартных об-

разцов были идентифицированы как лютеолин, виценин, ориентин, рутин, гиперозид, гесперидин, апигенин. Методом внутренней нормализации определено, что преобладающим флавоноидом является ориентин (3.59 %) (Табл. 1).

В траве мальвы низкой лютеолин, виценин, ориентин, гиперозид, гесперидин, апигенин идентифицированы впервые.

В результате проведенных исследований были выделены ВРПС, ПВ, ГЦ А, ГЦ Б. Выход ВРПС составил 13.6 %, ПВ — 13.1 %, ГЦ А — 1.7 %, ГЦ Б — 0.9 % от воздушно-сухого сырья (Табл. 2).

Проведенный гравиметрический анализ показал преобладание во всех исследуемых полисахаридных комплексах водорастворимой фракции полисахаридов и пектиновых веществ.

ВРПС, выделенный из изучаемого растения, представляет собой аморфный порошок светло-коричневого цвета; при растворении в воде образует опалесцирующий раствор (рН 1 % водного раствора 5-6); растворим также в водных растворах кислот и щелочей и не растворим в органических растворителях. Полисахаридный комплекс дает положительные реакции осаждения со спиртом, ацетоном, реакцию с реактивом Фелинга после кислотного расщепления полисахаридов [7].

ПВ из травы мальвы низкой представляет собой аморфный порошок светло-серого цвета, хорошо растворим в воде с образованием вязких растворов (рН 1 % водного раствора 3-4). Водный раствор пектиновых веществ осаждается 1 % раствором алюминия сульфата с образованием пектатов [4].

Методом хроматографии на бумаге параллельно с достоверными образцами сахаров в гидролизате ВРПС идентифицировали глюкозу, галактозу, арабинозу, рамнозу, ксилозу, глюкуроновую и галактуроновую кислоты. По величине пятен на хроматограммах и интенсивности их окраски, по предваритель-

Таблица 1

Количественное содержание флавоноидов в траве мальвы низкой

Вещество	Время удерживания, мин.	Количественное содержание, %
ориентин	15.81	3.59
гиперозид	26.31	0.37
рутин	27.66	0.61
гесперидин	30.87	1.71
виценин	41.69	0.03
лютеолин	83.57	0.04
апигенин	96.44	0.35

Таблица 2

Характеристика полисахаридов, выделенных из травы мальвы низкой

Полисахариды	Выход, % от воздушно-сухого сырья	Моносахаридный состав, % к полисахаридному комплексу						
		Глюкоза	Галактоза	Ксилоза	Арабиноза	Рамноза	Кислота галактуроновая	Кислота глюкуроновая
ВРПС	13.6	9.09	2.45	0.70	6.29	0.70	4.20	2.10
ПВ	13.1	4.31	1.17	1.97	1.57	0.78	88.07	-
ГЦ А	1.7	+	+	+	+	+	-	-
ГЦ Б	0.9	+	+	+	+	+	-	-

Примечания:

«+» — малые количества моносахарида;

«-» — моносахарид не обнаружен.

ной оценке, основными по содержанию в ВРПС являются глюкоза и арабиноза, в гидролизате ПВ — галактуроновая кислота. Кроме того, в выделенных ПВ обнаружены и моносахариды — глюкоза, галактоза, арабиноза, рамноза, ксилоза. Данные качественного, а также количественного анализа моносахаридного состава ВРПС и ПВ, определенные денситометрически, представлены в Табл. 2.

ГЦ А и ГЦ Б представляют собой аморфные порошки желтовато-коричневого цвета. В гидролизате ГЦ А и ГЦ Б обнаружены ксилоза, рамноза, арабиноза, глюкоза и галактоза. По величине пятен и интенсивности их окраски определено, что преобладающим моносахаридом является ксилоза.

Выводы

1. Методами бумажной хроматографии и ВЭЖХ изучен компонентный состав флавоноидных соединений в траве мальвы низкой. Методом ВЭЖХ обнаружено 7 веществ флавоноидной природы, которые были идентифицированы как ориентин, гиперозид, рутин, гесперидин, вицинин, лютеолин, апигенин; преобладающим из них является ориентин. 6 веществ (ориентин, гиперозид, гесперидин, вицинин, лютеолин, апигенин) в траве мальвы низкой обнаружены впервые.

2. Из травы мальвы низкой были выделены и разделены на фракции полисахариды. Установлено, что углеводный комплекс данного растения представлен ВРПС, ПВ, ГЦ; методом бумажной хроматографии установлен их качественный моносахаридный состав. Денситометрически определено количественное содержание моносахаридов в ВРПС и ПВ. Преобладающими в полисахаридном комплексе являются ВРПС и ПВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бандюкова В.А., Шинкаренко А.А., Казаков А.А. Методы исследования природных флавоноидов. - Пятигорск, 1977. — 72 с.

2. Дроздова И.Л. Фармакогностическое изучение мальвы низкой (*Malva pusilla* Smith.) // Фармация на современном этапе — проблемы и достижения: Сб. науч. тр. - Т. XXXIX. - Ч. II. - М., 2000. - С. 219-222.

3. Кочетков Н.К. Химия биологически активных природных соединений. - М., 1970. — 378 с.

4. Лигаи Л.В., Рахимов Д.А., Бандюкова В.А. Изучение углеводов *Malva neglecta* L. // Химия природных соединений. - 1989. - № 2. - С. 280-281.

5. Никитин В.В. Сорные растения флоры СССР. - Л., 1983. — 451 с.

6. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Raeoniaceae-Thymelaeaceae*. - Л., 1985. — 336 с.

7. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов (Полисахариды). - М., 1978. — 256 с.

8. Филиппов М.П. Колориметрическое определение урониной части в пектиновых веществах // Изв. АН МССР. Сер. биол. и хим. наук. - 1973. - № 3. - С. 76-79.

9. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М. Хайца, К. Мацека. - М., 1962. — 851 с.

10. Шретер Г. К. Лекарственные растения и растительное сырье, включенные в отечественные фармакопеи. - М., 1972. — 328 с.

11. Briant E.T. // J. Amer. Pharm. Assoc. - 1950. - Vol. 39, No. 8. - P. 480-488.

12. Geissman T.A. Chemistry of flavonoid compounds. - Oxford, 1962.

13. Klan Z. Drogų vseh likopisu v prehledu. - Praha, 1948. — 78 s.

Резюме

Литвиненко В.І., Бубенчикова В.М., Дроздова І.Л.

Вивчення складу флавоноїдів і полісахаридів трави *Malva pusilla* Smith.

У статті наведені результати дослідження флавоноїдів і полісахаридів трави *Malva pusilla* Smith. методами паперової хроматографії та ВЕРХ. Зазначеними методами виявлено 7 флавоноїдів, 6 із них в даній рослині ідентифіковано вперше. Встановлено, що углеводний комплекс трави *Malva pusilla* Smith. представлений водорозчинними полісахаридами, пектиновими речовинами, геміцелюлозами; визначений їхній моносахаридний склад.

Summary

Litvinenko V.I., Bubenchikova V.N., Drozdova I.L.

Study of flavonoids and polysaccharides composition of *Malva pusilla* Smith. herb

In the article the results of the study of *Malva pusilla* Smith herb flavonoids and polysaccharides by the methods of paper chromatography and HPLC are given. Seven fla-

vonoids have been revealed by above-mentioned methods; six from those ones have been identified in this plant for the first time. It was established that *Malva pusilla* Smith herb carbohydrate complex is represented by water-soluble polysaccharides, pectic substances, hemicelluloses; their monosaccharidic composition was established.

Литвиненко Василій Іванович (р. 1932). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Д.х.н. (1990). Профессор (1991). Академик ИА Украины (2000). Зав. сектором химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦАС.

Бубенчикова Валентина Николаевна. Окончила Курский государственный медицинский ин-

ститут (1974). Д.ф.н. (1993). Профессор (1994). Зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники Курского государственного медицинского университета (1994).

Дроздова Ирина Леонидовна. Окончила Курский государственный медицинский университет (1998). К.ф.н. (2000). Ассистент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники Курского государственного медицинского университета (2000).

УДК 547.814.5:577.152.311:542.978:542.947:582.736:582.893.6

Янченко П.С., Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М.
Національний фармацевтичний університет
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Виділення та вивчення флавоноїдів деяких рослин родин Бобові та Селерові та їх ліпазотропна активність

Виділено та встановлено структуру 19 речовин флавоноїдної природи із рослин родин Бобові (*Vicia tenuifolia* Roth., *Coronilla varia* L., *Melilotus albus* Medik.) і Селерові (*Heracleum sphondylium* L., *Daucus carota* L.) та субстанції піфламін. Із субстанції флаванабол виділено ізофлавоноїдний глікозид ононін. Уперше встановлено ліпазотропну активність 11 речовин флавоноїдної природи (кверцетин, дактилін, гіперозид, полістахозид, астрагалозид, рутин, кемпферол, астрагалін, нікотифлорин, байкалеїн, лютеолін) та ізофлавоноїдного глікозиду ононіну. Найбільш перспективними для подальшого дослідження визначені активатори байкалеїн, астрагалозид і лютеолін та інгібітор ононін.

На сучасному фармацевтичному ринку приблизно кожний третій із препаратів, що користуються найбільшим попитом, - препарат природного походження або похідне природної сполуки, що розроблені на базі етноботаніки [1].

Одним із яскравих прикладів таких препаратів є препарат Ксенікал (орлістат), розроблений та впроваджений компанією «Хоффманн-Ля Рош». Цей лікарський засіб відкрив нову групу препаратів для терапії ожиріння – селективні інгібітори панкреатичної ліпази. Ксенікал розроблений на основі гідрованого похідного природної сполуки ліпстатину, що продукується *Streptomyces toxytricini* [2, 3].

Природні, зокрема рослинні, біологічно активні речовини є перспективним джерелом ліпазотропних, тобто здатних впливати на активність ліпаз, агентів, які можуть застосовуватися при різноманітних порушеннях ліпідного метаболізму (ожиріння, атеросклероз, дісліпідемія тощо), або патологічних станах, що пов'язані з порушенням нормальної активності ліпаз (ліпаземічні стани, недостатність травних ліпаз тощо). При цьому слід відзначити, що активатори ліпаз, на відміну

від інгібіторів, недостатньо досліджені та у даний момент не знаходять застосування в медицині. Тому ми вважаємо доцільним пошук активаторів ліпаз рослинного походження, зокрема сумарних препаратів, що мають власну фармакологічну активність, для створення комбінованих ферментних засобів із підвищеною ліполітичною активністю.

Відомо багато праць, присвячених інгібіторам ліпаз флавоноїдної структури. Так, визначена інгібуюча активність танінів катехінової природи [4], флавоноїду 3-метоксигалангіну (3-метокси-5,7-дигідроксифлавонону), виділеного з *Alpinia officinarum* (деякі інші флавоноїди даної рослини також мають ліпазотропну активність) [5]. Досліджені також флавоноїди гесперидин та неогесперидин, виділені з *Citrus unshiu*, які пригнічують активність свинячої панкреатичної ліпази та ліпази *Pseudomonas* [6]. Вивчено механізм дії інгібіторів ліпази - ізофлавоноїдів біоханіну А та формонетину, виділених із *Cicer arietinum* [7].

В результаті попередніх досліджень було встановлено позитивну ліпазотропну активність екстрактів рослин родин Бобові та Селерові, що є об'єктами даного досліджен-

ня, та сумарних препаратів із рослинної сировини піфламін і флаванабол [8].

Все це доводить надзвичайно високу перспективність пошуку ліпазотропних агентів саме серед речовин флавоноїдної структури.

Ми продовжуємо публікацію результатів досліджень із пошуку ліпазотропних агентів серед фенольних сполук рослин родин Бобові та Селерові. Метою даної роботи є виділення, хімічне дослідження (ідентифікація) та визначення ліпазотропної активності деяких похідних бензо- γ -пірону (флавоноїди та ізофлавоноїди із деяких рослин родин Бобові та Селерові та із сумарних рослинних препаратів).

Матеріали та методи

Сировиною для виділення індивідуальних речовин була трава рослин *Heracleum sphondylium* L., *Daucus carota* L. (Apiaceae); *Vicia tenuifolia* Roth., *Coronilla varia* L., *Melilotus albus* Medik. (Fabaceae), зібрана у липні 2003 року в Харківському та Дергачівському районах Харківської області, та субстанції піфламін та флаванабол.

Виділення суми флавоноїдів із сировини проводили екстракцією 80 % спиртом із наступним упарюванням до водного залишку та його фракціонуванням органічними розчинниками (петролейним ефіром, хлороформом, етилацетатом, спирто-етилацетатними сумішами) у порядку зростання полярності розчинника. Фракції, що містили цільову групу речовин, упарювали. Одержані суми флавоноїдних сполук розділяли за допомогою хроматографії на колонках, заповнених поліамідним сорбентом або силікагелем із 5 % гіпсу, контроль за хроматографуванням проводили в УФ-світлі, за допомогою хроматографії на папері та тонкошарової хроматографії. Деякі суміші, що не вдалося розділити на зазначених колонках, були повторно розділені на колонках, заповнених силікагелем із 5 % гіпсу [9, 10].

Ононін із субстанції флаванабол виділено екстракцією водою з наступним фракціонуванням *n*-бутанолом із 15 % бензолу та виділенням речовини на колонці, заповненою поліамідним сорбентом.

Ідентифікацію виділених речовин проводили після підтвердження їх флавоноїдної структури за допомогою загальних якісних реакцій. У попередніх дослідженнях вивчено хроматографічну поведінку, спектральні характеристики та проведені кольорові реакції [11, 12]. Для ідентифікації речовин порівню-

вали їх фізико-хімічні властивості із властивостями достовірних зразків. Температуру плавлення визначали за допомогою приладу «Buchi Melting Point B-545» (Швейцарія), ІЧ-спектри зняті на приладі «Nicolet Avatar 320 IR» (США), УФ-спектри одержані на спектрофотометрі «Hewlett Packard HP 8452». Елементний аналіз проведено на автоматичному аналізаторі «С-Н-Н Hewlett Packard M-185» (США).

Визначення ліпазотропної активності проводили за допомогою розробленої нами модифікації методу рН-статування для рослинних БАР [13, 14]. Суть даного методу полягає у підтримці певного значення рН протягом ліполітичної реакції за допомогою титранту – розчину луку (0.33 М та 0.1 М розчини натрію гідроксиду). Активність ліпази пропорційна швидкості витрати титранту. Ліпазотропну активність речовини встановлювали при визначенні достовірної різниці між швидкістю витрати титранту у досліді з випробовуваною речовиною та контрольному досліді. Використовували методи статистичної обробки та інтерпретації результатів, описані в [15].

Для проведення екстракції, хроматографування, кристалізації та ін. використовували реактиви та розчинники марок х.ч. та ч.д.а.

Як модельний фермент використовували панкреатин (Pancreatin from hog pancreas, «Fluka», кат. № 76190, номінальна активність не менше 8 ЛО/мг, паспортна активність препарату 27 ЛО/мг), який вводили в концентрації 5.1×10^{-4} г/мл. Як субстрат використовували оливкову олію фармакопейної якості. Речовини вводили в концентрації 1×10^{-4} г/мл.

Зразки байкалеїну, авікуляріну, гіперозиду, полістахозиду та дактиліну, що були використані для визначення ліпазотропної активності, предоставлені д.ф.н., професором Комісаренко Н.Ф.

Обговорення результатів із виділення індивідуальних речовин

Використання методів багаторазової та дробної екстракції і розділювальної хроматографії з подальшою перекристалізацією речовин дозволило виділити з наведеної сировини флавоноїди, флавоноли (як аглікони, так і глікозиди) та ізофлавоноїдний глікозид ононін (Таблиця).

Таким чином, із трави зазначених вище рослин було виділено та ідентифіковано 5 речовин, що є флавоноїдами (із них 2 — С-глікозиди), 5 флавонолів групи кемпферолу (із них

Таблиця 1

Характеристика фізико-хімічних властивостей виділених речовин

Речовина	Джерело виділення	Брутто-формула	Т.пл. (°C)	Оптичне обертання	Методи ідентифікації
Флаволи					
апігенін (5,7,4'-тригідроксифлавоон)	трава <i>D. carota</i>	$C_{15}H_{10}O_5$	343 – 345	-	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3310 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1650 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1608 cm^{-1} , 1578 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} та 1445 cm^{-1} (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані ацетилювання (триацетильне похідне з т. пл. (178 – 181)°C); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком апігеніну.
сапонаретин (5,7,4'-тригідрокси-6-С- β -D-глюкопіранозилфлавоон)	трава <i>C. varia</i>	$C_{21}H_{20}O_{10}$	194 – 197	$[\alpha]_D^{20} = -48.5^\circ$ (метанол)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3300 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1669 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1580 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} та 1500 cm^{-1} (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані гідролізу 7% сірчаною кислотою (гідроліз не відбувається); - дані розщеплення йодистоводневою кислотою в середовищі рідкого фенолу та оцтового ангїдриду (апигенін та D-глюкоза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком сапонаретину.
лютеолін (5,7,3',4'-тетрагідроксифлавоон)	трава <i>D. carota</i> , <i>V. tenuifolia</i> (вперше), субстанція піфламін	$C_{15}H_{10}O_6$	232 – 241	-	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3410 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1652 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1610 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1518 cm^{-1} та 1444 cm^{-1} (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані ацетилювання (тетраацетильне похідне з т. пл. (204 – 226)°C); - дані лужної деструкції (флороглюцин та 3,4-дигідроксibenзойна кислота); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком лютеоліну.
гомоорієнтин 5,7,3',4'-тетрагідрокси-6-С- β -D-глюкопіранозилфлавоон	трава <i>C. varia</i>	$C_{21}H_{20}O_{11}$	226 – 230	$[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ (метанол)	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3400 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1672 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1580 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} , 1505 cm^{-1} (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані гідролізу 7% сірчаною кислотою (гідроліз не відбувається); - дані розщеплення йодистоводневою кислотою в середовищі рідкого фенолу та оцтового ангїдриду (лютеолін та D-глюкоза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком гомоорієнтину.



Таблиця 1 (продовження)

Речовина	Джерело виділення	Брутто-формула	Т.пл. (°C)	Оптичне обертання	Методи ідентифікації
діосметин (5,7,3'-тригідрокси-4'-метоксифлавоон)	трава <i>D. carota</i> , <i>V. tenuifolia</i> (вперше)	$C_{16}H_{12}O_6$	260 – 263	-	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (2985 cm^{-1} (метоксильна група), 3395 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1650 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1580 cm^{-1} та 1520 cm^{-1} (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком діосметину.
Флавоноли					
<i>Група кемпферолу</i>					
кемпферол (3,5,7,4'-тетрагідроксифлавоон)	Трава <i>V. tenuifolia</i> (вперше), <i>C. varia</i> та <i>D. carota</i> , субстанція піфламін	$C_{15}H_{10}O_6$	273 – 275	-	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3340 cm^{-1} та 3200 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1650 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1570 cm^{-1} та 1510 cm^{-1} (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані ацетилювання (тетрацетильне похідне з т. пл. (181 – 184)°C); - дані лужної деструкції (визначено флороглюцин та <i>n</i> -оксибензойну кислоту); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком кемпферолу.
астрагалін (3-(O- β -D-глюкопіранозил)-5,7,4'-триоксифлавоон)	трава <i>C. varia</i> та <i>D. carota</i>	$C_{21}H_{20}O_{11}$	196 – 198	$[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ$ (метанол)	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3425 cm^{-1} , 3180 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1657 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1577 cm^{-1} , 1510 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} (ароматичне кільце) та смуга 890 cm^{-1} (β -глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - оптичне обертання; - дані гідролізу ферментом виноградного равлика (кемпферол та D-глюкоза); - дані лужного гідролізу 0.5 % розчином калію гідроксиду (речовина не зазнає значущих перетворень протягом 3 год); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком астрагаліну.
трифолін (3-(O- β -D-галактопіранозил)-5,7,4'-тригідроксифлавоон)	трава <i>C. varia</i>	$C_{21}H_{20}O_{11}$	192 – 194	$[\alpha]_D^{20} = -33.3^\circ$ (метанол)	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3430 cm^{-1} , 3182 cm^{-1} (гідроксигрупи), 1660 cm^{-1} (оксогрупа γ -пірону), 1580 cm^{-1} , 1513 cm^{-1} , 1503 cm^{-1} (ароматичне кільце) та смуга 890 cm^{-1} (β -глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - оптичне обертання; - дані ферментативного гідролізу ферментом виноградного равлика (кемпферол та D-галактоза); - дані лужного гідролізу 0.5 % розчином калію гідроксиду (речовина не зазнає значущих перетворень протягом 3 год); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком трифоліну.



Таблиця 1 (продовження)

Речовина	Джерело виділення	Брутто-формула	Т.пл. (°C)	Оптичне обертання	Методи ідентифікації
нікотифлорин (3-О-(6"-О-α-L-рамнопіранозил-β-D-глюкопіранозил)-5,7,4'-тригідроксифлаво́н)	субстанція піфламін	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	220 – 223	$[\alpha]_D^{20} = -24.0^\circ$ (етанол)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3430 см ⁻¹ , 3185 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1659 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1580 см ⁻¹ , 1519 см ⁻¹ , 1505 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані ферментативного гідролізу ферментом виноградно́го равлика (кемпферол, D-глюкоза та L-рамноза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком нікотифлорину.
робінін (3-О-β-D-(6"-О-α-L-рамнопіранозил-β-D-галактопіранозил)-5,4'-дигідрокси-7-О-α-L-рамнопіранозил-флаво́н)	трава <i>M. albus</i> (вперше)	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	187 – 189	$[\alpha]_D^{20} = -84.0^\circ$ (етанол с ДМФА 99:1)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3400 см ⁻¹ , 3030 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1660 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1608 см ⁻¹ , 1580 см ⁻¹ , 1515 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані кислотного гідролізу 2 % сірчаною кислотою (кемпферол, D-галактоза та L-рамноза); - дані ферментативного гідролізу рамнодіастазою (3,5,4'-тригідрокси-7-О-α-L-рамнопіранозилфлаво́н та 6"-О-α-L-рамнопіранозил-β-D-галактопіраноза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком робініну.
<i>Група кверцетину</i>					
кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлаво́н)	трава <i>V. tenuifolia</i> (вперше) та <i>D. carota</i> , субстанція піфламін	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	309 – 311	-	- дані елементного складу; - ІЧ-спектр (3385 см ⁻¹ , 3300 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1665 см ⁻¹ , 1625 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1581 см ⁻¹ , 1565 см ⁻¹ , 1515 см ⁻¹ (ароматичне кільце)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані ацетилювання (пентаацетильне похідне с т.пл. (196 – 198)°C); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком кверцетину.
ізокверцитрин (3-О-β-D-глюкопіранозил-5,7,3,4'-тетрагідроксифлаво́н)	субстанція піфламін	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	220 – 222°C	$[\alpha]_D^{20} = -72.0^\circ$ (піридин)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3350 см ⁻¹ , 2965 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1657 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1565 см ⁻¹ , 1500 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані кислотного гідролізу 2 % сірчаною кислотою (кверцетин та D-глюкоза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком ізокверцитрину.



Таблиця 1 (продовження)

Речовина	Джерело виділення	Брутто-формула	Т.пл. (°C)	Оптичне обертання	Методи ідентифікації
рутин (3-О-(6"-О-α-L-рамнопіранозил-β-D-глюкопіранозил)-5,7,3',4'-тетрагідроксифлаво́н)	трава <i>V. tenuifolia</i> (вперше), субстанція піфламін	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	188 – 190	[α] _D ²⁰ = + 11° (етанол)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3390 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1658 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1612 см ⁻¹ , 1575 см ⁻¹ , 1510 см ⁻¹ , 1455 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані кислотного гідролізу 2 % сірчаною кислотою (кверцетин, D-глюкоза та L-рамноза); - дані ферментативного гідролізу рамнодіастазою (кверцетин та рутиноза); - дані ступінчастого гідролізу 0.2 % сірчаною кислотою (досліджуваний біозид гідролізується приблизно на 50 % за 30 хв до монозиду, що ідентичний ізокверцитрину); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком рутину.
епірутин (3-О-(6"-О-β-L-рамнофуранозил-β-D-глюкопіранозил)-5,7,3',4'-тетрагідроксифлаво́н)	трава <i>H. sphondylium</i> (вперше)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	187 – 189	[α] _D ²⁰ = + 6° (етанол)	- дані елементного складу; 0- оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3400 см ⁻¹ , 3100 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1661 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1612 см ⁻¹ , 1575 см ⁻¹ , 1515 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - речовина має спектральну характеристику в УФ-області, яка достовірно не відрізняється від спектральної характеристики рутину*; - дані кислотного гідролізу 2 % сірчаною кислотою (кверцетин, D-глюкоза та L-рамноза); - дані ферментативного гідролізу рамнодіастазою (кверцетин та біоза, що є ідентичною біозі флавантазиду); - дані ступінчастого гідролізу 0.2 % сірчаною кислотою (монозид (ізо-кверцентрин) визначається в порівняно більшій кількості (відносно рутину) вже через 10 хв від початку гідролізу).
кверцетин-3-О-софорозид (3-О-(2"-О-β-D-глюкопіранозил-β-D-глюкопіранозил)-5,7,3',4'-тетрагідроксифлаво́н)	субстанція піфламін	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	204 – 260	[α] _D ²⁰ = – 26° (метанол)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3385 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1654 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1580 см ⁻¹ , 1513 см ⁻¹ , 1452 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані гідролізу 2 % сірчаною кислотою (кверцетин та софороза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком кверцетин-3-О-софорозиду.



Таблиця 1 (продовження)

Речовина	Джерело виділення	Брутто-формула	Т.пл. (°C)	Оптичне обертання	Методи ідентифікації
антозид (3-О-β-D-глюкопіранозил-5,3',4'-тригідрокси-7-О-α-L-рамно-піранозилфлавонон)	трава <i>H. sphondylium</i> (вперше)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	190 – 192	[α] _D ²⁰ = – 106.0° (етанол)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3405 см ⁻¹ , 3030 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1658 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1608 см ⁻¹ , 1577 см ⁻¹ , 1507 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - УФ-спектральна характеристика*; - дані кислотного гідролізу 2 % сірчаною кислотою (кверцетин, D-глюкоза та L-рамноза); - дані лужного гідролізу 0.5 % розчином калію гідроксиду (3-О-β-D-глюкопіранозил-5,7,3',4'-тетрагідроксифлавонон); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним азразком антозиду.
флавантазид (3-О-(6"-О-β-L-рамнофуранозил-β-D-глюкопіранозил)-5,3',4'-тригідрокси-7-О-α-L-рамно-піранозилфлавонон)	трава <i>H. sphondylium</i> (вперше)	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₀	183 – 186	[α] _D ²⁰ = – 23.3° (50 % спирт)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3400 см ⁻¹ , 3100 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1654 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1608 см ⁻¹ , 1579 см ⁻¹ , 1505 см ⁻¹ , 1440 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - дані кислотного гідролізу 5 % сірчаною кислотою (кверцетин, D-глюкоза та L-рамноза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком флавантазиду.
<i>Група ізорамнетину</i>					
астрагалозид (3-О-(6"-О-β-D-глюкопіранозил-β-D-глюкопіранозил)-5,7,4'-тригідрокси-3'-метоксифлавонон)	субстанція піфламін	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇	201 - 205°C	[α] _D ²⁰ = – 58.0° (ДМФА)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3380 см ⁻¹ , 3300 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 1660 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірону), 1575 см ⁻¹ , 1512 см ⁻¹ , 1455 см ⁻¹ (ароматичне кільце) та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - дані кислотного гідролізу 2 % сірчаною кислотою (ізорамнетин та D-глюкоза); - дані ферментативного гідролізу (ізорамнетин, генціобіоза та D-глюкоза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком астрагалозиду.
<i>Ізофлавоноїди</i>					
ононін (7-О-β-D-глюкопіранозил-4'-метоксиізофлавонон)	субстанція флаванабол	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	212 – 214	[α] _D ²⁰ = – 27.0° (метанол)	- дані елементного складу; - оптичне обертання; - ІЧ-спектр (3500 - 3100 см ⁻¹ (гідроксигрупи), 2990 – 2800 (метоксильна група), 1620 см ⁻¹ (оксогрупа γ-пірона), 1570 см ⁻¹ та 1506 см ⁻¹ (ароматичне кільце), та смуга 890 см ⁻¹ (β-глікозидний зв'язок)); - дані ферментативного гідролізу ферментом виноградного равлика (формонетин та D-глюкоза); - відсутність депресії температури плавлення у пробі змішування з достовірним зразком ононіну.

* — в Табл. 2 наведені УФ-спектральні характеристики досліджуваних речовин у дослідах з іонізуючими та комплексоутворюючими реагентами.

Таблиця 2
Характеристика УФ-спектрів досліджуваних флавоноїдів

Речовина	Смуги поглинання	λ_{max} 0.001% розчину в етанолі безв., нм	Максимуми поглинання у присутності									
			натрію ацетату		алюмінію хлориду		кислоти борної та натрію ацетату		етилату натрію		хлористого цирконіду	
			λ , нм	$\Delta\lambda$, нм	λ , нм	$\Delta\lambda$, нм	λ , нм	$\Delta\lambda$, нм	λ , нм	$\Delta\lambda$, нм	λ , нм	$\Delta\lambda$, нм
апігенін	I	325, 296*	352	+27	384	+59	338	+13	390	+65	374	+49
	II		274	+6	278	+10	270	+2	272	+4		
сапонаретин	I	333	383	+50	420	+87	342	+9	397	+64	---	---
	II	271	278	+7	276	+5	272	+1	278	+7		
лютеолін	I	340	380	+40	425	+85	370	+30	402	+62	401	+61
	II	271	276	+5	300	+29	271	0	276	+5		
гомоорієнтин	I	348	390	+42	427	+79	372	+24	405	+57	---	---
	II	271	277	+6	279	+8	272	+1	277	+6		
діосметин	I	344	345	+1	352	+8	345	+1	382	+38	385	+41
	II	252	269	+17	261	+9	253	+1	270	+18		
кемпферол	I	360	375	+15	415	+55	368	+8	410	+50	444	+84
	II	270	275	+5	285	+15	280	+10	282	+12		
астрагалін	I	375	395	+20	410	+35	380	+5	420	+50	420	+45
	II	268	272	+4	275	+7	277	+9	290	+12		
трифолін	I	358	380	+22	410	+52	370	+12	398	+40	405	+47
	II	256	270	+14	272	+16	270	+14	285	+29		
нікотифлорин	I	352	384	+32	380	+28	355	+13	410	+58	---	---
	II	266	275	+9	275	+9	265	-1	275	+9		
робінін	I	355	355	0	355	0	352	-3	403	+48	---	---
	II	266	266	0	277	+11	270	+4	277	+11		
кверцетин	I	370	380	+10	455	+85	400	+30	330	розкл.	458	+88
	II	269	273	+4	276	+7	269	0	270	+1		
кверцитрин	I	355	380	+25	435	+80	380	+25	408	+53	---	---
	II	256	260	+4	274	+18	260	+4	271	+15		
ізокверцитрин	I	370	380	+10	455	+85	395	+25	310*	розкл.	433	+65
	II	270	275	+5	275	+5	270	0	269	-1		
кверцетин-3-О- β -софорозид	I	355	365	+10	---	---	372	+17	420	+65	405	+50
	II	260	263	+3	---	---	264	+4	280	+16		
рутин (ан. епірутин)	I	362	390	+28	429	+67	390	+28	360	+38	---	---
	II	258	270	+12	275	+17	271	+13	275	+6		
антозид	I	360	360	0	---	---	385	+25	408	+48	395	+35
	II	265	266	+1	---	---	269	+4	271	+6		

* — плече

4 — глікозиди), 7 флавонолів групи кверцетину (із них 5 — глікозиди), 1 флавоноловий глікозид групи ізорамнетину та 1 ізофлавоноїдний глікозид ононін. При цьому одержано 8 речовин у кількості, достатній для визначення їх ліпазотропної активності.

Обговорення результатів із визначення ліпазотропної активності виділених речовин

Нами була визначена ліпазотропна активність 11 речовин флавоноїдної структури та 1 ізофлавоноїдного глікозиду. Більшість речовин в умовах експерименту виявляла ліпазотропну активність. Дані про середню відносну активність панкреатичної ліпази за 10 хвилин у досліді із випробовуваними речовинами та контрольному досліді представлені на Рис. 1.

Визначено, що тільки ононін та астрагалін виявляли здатність пригнічувати активність ліпази в умовах експерименту, інші речовини прискорювали ліполіз, при цьому найбільш виражений активуючий вплив виявили авікулярин та астрагалозид серед глікозидів та байкалеїн серед агліконів флавоноїдів, у той час як для кверцетину, дактилі-

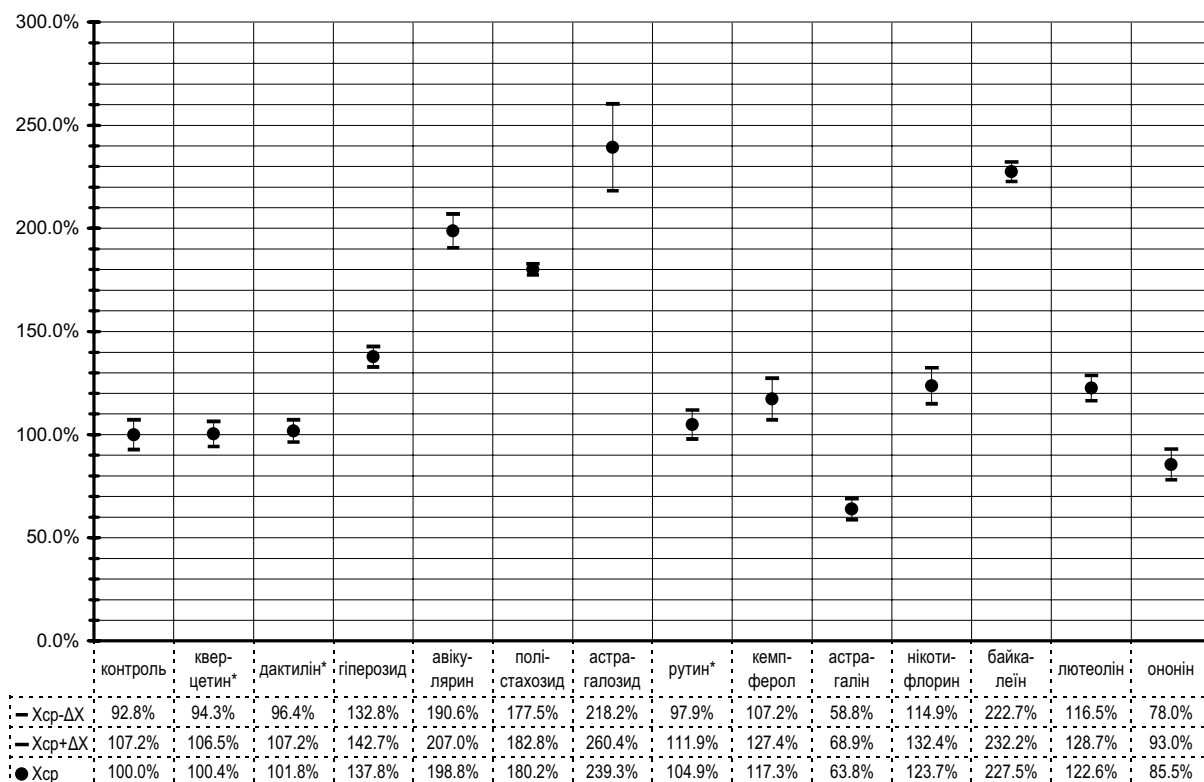
ну та рутину різниця швидкості ліполізу була недостовірною ($n_k = 76$, $n_A = 3$, $p = 0.05$).

Для одержання більш конкретних даних про вплив випробовуваних речовин на перебіг реакції ліполізу вимірювали середню швидкість ліполізу через 3 хв, 5 хв, 7 хв та 10 хв від початку реакції. Динаміка ліпазотропного ефекту представлена на Рис. 2.

Із Рис. 2 видно, що для більшості флавоноїдів спостерігається збільшення впливу на активність ліпази протягом перших 5 — 7 хв реакції із подальшим зменшенням ефекту, що, можливо, обумовлено хімічними змінами речовин (гідроліз), які призводять до зміни характеру міжфазового розподілу речовини та чинять вплив на поверхню розділу фаз емульсії, що є «суперсубстратом» ліпази. Також можливо присутнє конкурування випробовуваної речовини із продуктами ліполітичної реакції.

Винятком є динаміка розвитку інгібуючого ефекту астрагаліну, для якого, навпаки, в середині часового інтервалу спостерігалось деяке зменшення ефекту із подальшим його наростанням до 10 хвилини реакції; лютеоліну, активуючий ефект якого послідовно зростає, та ононіну, інгібуючий ефект якого має

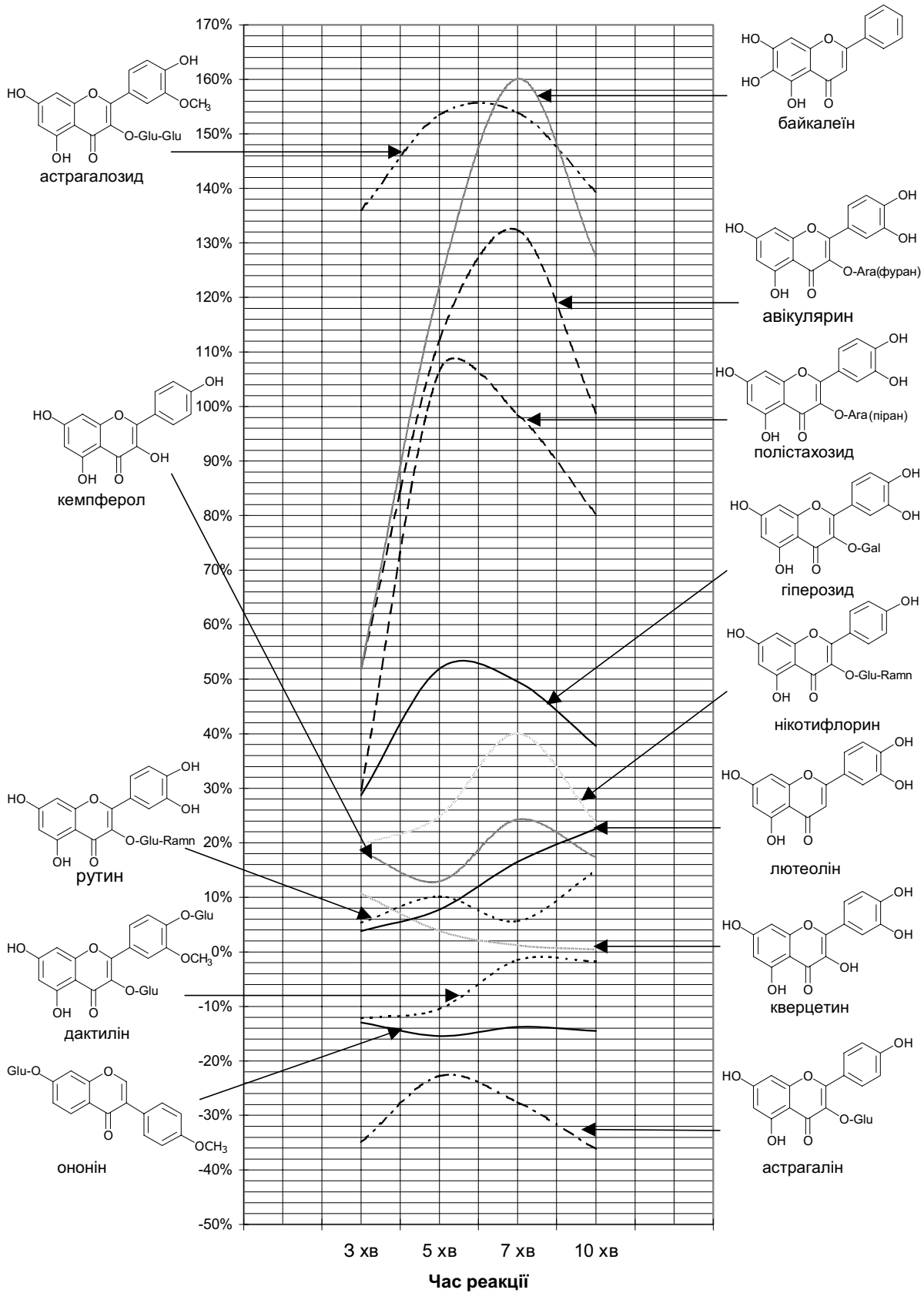
Рисунок 1



* — значуще не відрізняються від контролю ($n_k = 76$, $n_A = 3$, $p = 0.05$).

Відносна активність ліпази в досліді з виділеними речовинами

Рисунок 2



Динаміка розвитку ліпазотропної активності в дослідях з виділеними речовинами

досить невеликі коливання (недостовірні різниця при $n_{A1} = 3$, $n_{A2} = 3$, $p = 0.05$).

Дані сполуки слід визначити як перспективні для подальшого дослідження, перспективними також ми вважаємо виражені активатори ліпази байкалеїн та астрагалозид.

Висновки

1. Виділено та встановлено структуру 19 речовин флавоноїдної структури з рослин родини Бобові (*Vicia tenuifolia* Roth., *Coronilla varia* L., *Melilotus albus* Medik.) і Селерові (*Heracleum sphondylium* L., *Daucus carota* L.) та субстанції піфламін, що є флавоноїдами, та одного ізофлавоноїдного глікозиду (ононін) із субстанції флаванабол.

2. Вперше встановлено ліпазотропну активність 11 флавоноїдів (кверцетин, дактилін, гіперозид, полістахозид, астрагалозид, рутин, кемпферол, астрагалін, нікотифлорин, байкалеїн, лютеолін), а також інгібуючий вплив ізофлавоноїдного глікозиду ононіну. Найбільш перспективними для подальшого дослідження визначено байкалеїн, астрагалозид, лютеолін (активатори ліпази) та астрагалін, ононін (інгібітори ліпази).

ЛІТЕРАТУРА

- Verpoorte R. Pharmacognosy in the new millenium: leadfinding and biotechnology // J. of Pharm. and Pharmacol. — 2000. — Vol. 52, No. 3. — P. 253-262.
- Даниленко В.С., Чубенко А.В., Нижерадзе Т.И. Анализ динамики исследований по созданию новых лекарственных препаратов в развитых странах // Фармакологический вестник. — 1998. - № 2. — С. 24 — 36.
- Пат. 5540917 США, МКИ6 А 61 К 31/74. Biomass lipase inhibitor useful for treating adiposity / Isler D., Rehm W., Widmer E. (Швейцария); Hoffmann-La Roche Inc. - № 447164; Заявл. 19.05.1995; Опубл. 30.07.1996. — 5 с.
- Пат. 5629338 США, МКИ 6 А 61 К 31/35. Tannins and lipase inhibitors containing the same as active ingredients / Okuda T., Yoshida T., Hatano T., Hashimoto T. et al. (Япония); Lotte Co Ltd. - № 608815; Заявл. 29.02.1996; Опубл. 13.05.1997; НКІ 514/451. — 9 с.
- Ji-Eun Shin, Myung Joo Han, Dong-Hyun Kim. 3-Methylethergalangin isolated from *Alpinia officinarum* inhibits pancreatic lipase // Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26, No. 6. — P. 854-857.
- Kawaguchi K, Mizuno T, Aida K, Uchino K. Hesperidin as an inhibitor of lipases from porcine pancreas and *Pseudomonas* // Biosc. Biotechnol. Biochem. — 1997. — Vol. 61, No. 1 — P. 102-104.
- Siddiqui MT, Siddiqi M. Hypolipidemic principles of *Cicer arietinum*: biochanin-A and formononetin // Lipids. — 1976. — Vol. 11, No. 3. — P. 243 — 246.
- Янченко П.С., Ковальова А.М., Комісаренко А.М. Ліпазотропна активність екстрактів з рослин деяких видів родин Бобові та Селерові // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. — Т. 3. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2004. — С. 308 - 314.
- Комиссаренко Н.Ф., Корзенникова Э.П. Флавоноиды и кумарины листьев *H. lehmannianum* // Химия природных соединений. — 1971. — № 4. — С. 523.
- Комиссаренко Н.Ф., Зоз И.Г. Химическое исследование *Coronilla varia* L. и некоторых близких видов // Растительные ресурсы. — 1969. — Т. 5. - Вып. 2. — С. 178 — 181.
- Георгиевский В.П. Применение хроматографии в тонких слоях сорбента для идентификации и количественного определения биологически активных веществ растительного происхождения. — М.: ЦБНТИ-медпром, 1975. — 64 с.
- Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1990. — 333 с.
- Янченко П.С., Комісаренко А.Н., Георгієвський Г.В. Метод визначення ліпазотропної активності речовин // Фармаком. — 2001. - № 3. — С. 44 — 47.
- Исследование липазотропной активности силибора / Янченко П.С., Пашнев П.П., Казаринов Н.А., Комиссаренко А.Н. // Фармаком. — 2003. — № 1. — С. 75 — 77.
- Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — С. 187-214.

Резюме

Янченко П.С., Ковалёва А.М.,
Георгиевский Г.В., Комиссаренко А.Н.

Выделение и изучение флавоноидов некоторых растений семейств Бобовые и Сельдерейные и их липазотропная активность

Выделены и установлена структура 19 веществ флавоноидной природы из растений семейств Бобовые (*Vicia tenuifolia* Roth., *Coronilla varia* L., *Melilotus albus* Medik.) и Сельдерейные (*Heracleum sphondylium* L., *Daucus carota* L.) и субстанции пифламин. Из субстанции флаванабол выделен исофлавоноидный гликозид ононин. Впервые установлена липазотропная активность 11 веществ флавоноидной природы (кверцетин, дактилин, гиперозид, полистахозид, астрагалозид, рутин, кемпферол, астрагалин, никотифлорин, байкалеин, лютеолин) и исофлавоноидного гликозида ононина. Наиболее перспективными для дальнейшего исследования определены активаторы байкалеин, астрагалозид, лютеолин и ингибитор ононин.

Summary

Yanchenko P.S., Kovalyova A.M.,
Georgieyevskiy G.V., Komissarenko A.N.

Isolation and study of flavonoids from some legume and celeriac plants and their lipasetropic activity

Nineteen flavonoid substances were isolated from legume plants (*Vicia tenuifolia* Roth., *Coronilla varia* L., *Melilotus alba* L.) and celeriac plants (*Heracleum sphondylium* L., *Daucus carota* L.) and as well as from piflamin substance, and their structure was established. Isoflavonoid glycoside ononin was isolated from flavanabol substance. The lipasetropic activity of eleven flavonoid substances (quercetin, dactilin, hiperosid, polistahosid, astragalosid, rutin, kaempferol, astragalin, nicotiflorin, baicalein, luteolin) and ononin isoflavonoidic glycoside was determined for the first time. Activators baicalein, astragalosid, luteolin and inhibitor ononin were considered to be the most perspective for the further study.

Янченко Павло Сергійович (н. 1978). Закінчив Національну фармацевтичну академію (2000). Аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Ковальова Алла Михайлівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Д.фарм.н. Професор кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Георгієвський Геннадій Вікторович (н. 1969). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1992). К.фарм.н. (1995). Ст. наук. співр. відділу Державної Фармакопеї України ДП НЕФЦ. Керів-

ник групи «Монографії на лікарські субстанції». Зав. лабораторії фізико-хімічних процесів ДП ДНЦЛЗ (2001).

Комісаренко Андрій Миколайович (н. 1962). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1984). Д.фарм.н. (2000). Професор кафедри «Хімія природних сполук» Національного фармацевтичного університету.

УДК 615.07:615.322:615.451.16:582.883.4

Кошовий О. М., Комісаренко А. М.
Національний фармацевтичний університет

Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів із листя евкаліпту

В результаті дослідження хімічного складу екстрактів із листя евкаліпту та їх шроту після одержання екстракту хлорофіліпту встановлено наявність в них фенольних сполук, полісахаридів та 30 амінокислот, п'ять із яких є незамінними. В результаті вивчення елементного складу відмічено високий вміст кальцію, калію, фосфору, магнію, марганцю, міді та нікелю.

В останній час широке застосування в медичній практиці знаходять лікарські засоби рослинного походження, що містять комплекс амінокислот, пептидів і мінеральних компонентів.

Маючи широкий спектр фармакологічної дії, амінокислоти беруть участь у процесах нервової, судинної та інших видах регуляції різних функцій організму [1].

Макро- та мікроелементи суттєво впливають на обмін речовин, серцево-судинну систему, а також є складовою частиною ферментів. Так, на молекулу церулоплазміну припадає 16 атомів Cu, які обумовлюють оксидазну активність цього білка - захисного компонента крові від токсичної дії активних форм кисню. Крім того, Cu міститься в супероксиддисмутазі, дофамін- β -гідроксилазі, цитохром-с-оксидазі та амінооксидазі. Металоферменти (оксидоредуктаза, трансферази, гідроксилази, супероксиддисмутазі) містять Zn. Обов'язковим учасником синтезу всіх нейропептидів у головному мозку є Mg, він входить до складу 13 металопротеїнів, більш ніж 300 ферментів, у т.ч. глутатіонсинтетази [2, 3].

Мікроелементи також мають важливе значення у функціональній діяльності нервової системи. Так, солі Cu, Zn, Mn у біотичних концентраціях суттєво впливають на функціональний стан центральної та периферичної нервової системи. Mn тривалий час підтримує збудливість нерва. Доказано потенціювання дії багатьох лікарських препаратів під впливом мікроелементів [4].

Найкращим природним джерелом макро- та мікроелементів є лікарські рослини.

В рослинах макро- та мікроелементи утворюють металоорганічні сполуки, що сприяє їх кращому засвоєнню організмом людини [1].

Крім того, вивчення елементного складу лікарської рослинної сировини є актуальним у зв'язку із впливом техногенних факторів на забруднення навколишнього середовища [1].

Раніше повідомлялося про вивчення водних екстрактів, одержаних із листя евкаліпту *Eucalyptus L'Her* та його шроту після отримання екстракту хлорофіліпту [5, 6].

В результаті дослідження хімічного складу водних екстрактів із листя та шроту листя евкаліпту встановлено наявність таких груп БАР: дубильні речовини, флавоноїди, похідні коричної кислоти, полісахариди, вільні цукри та амінокислоти [5, 6].

У зв'язку з недостатньою вивченістю, метою нашого дослідження стало вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот, а також мікроелементів в екстрактах із листя та шроту листя евкаліпту.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували листя евкаліпту (Грузія) та його шрот після одержання густого екстракту хлорофіліпту, надані ДП «ДЗ ДНЦЛЗ» ДАК «Укрмедпрот». Із даної сировини були одержані сухі екстракти [5].

Амінокислотний аналіз

Якісний і кількісний аналіз вільних амінокислот в одержаних екстрактах проводили за допомогою амінокислотного аналізатора

Т 339 («Мікротехніка», Прага, ЧРСП) на колонках із водяним кожухом розміром (0.37 × 25) дм з іонітом остеон LGANB, використовуючи як рухому фазу літій-цитратні буферні розчини рН 2.9±0.01; 2.95±0.01; 3.2±0.02; 3.8±0.02 і 5±0.02 різної іонної сили. Швидкість потоку буферних розчинів — 12 мл/год, швидкість реагенту - 8-10 мл/год.

Детектування проводили з використанням постколонкового забарвлення розчином нінгідрину в ДМСО за довжини хвилі 570 нм. Кількісне визначення проводили з використанням стандартних розчинів амінокислот («Sigma Chemical Company», stock N AA-S-18).

До 1.0 г (точна наважка) сухого екстракту з листя евкаліпту (шроту листя евкаліпту) у колбу зі шліфом додавали 10.0 мл 80 % спирту [7]. Розчин кип'ятили протягом 5 хв зі зворотнім холодильником, охолоджували до кімнатної температури та залишали на ніч у холодильнику. Наступного дня суміш фільтрували, фільтр промивали 80 % спиртом.

Очищення фільтрату проводили на катіонообмінній смолі в Н⁺ формі. Для цього застосовували сильнокислий сульфатований полістирольний катіоніт КУ-2.

Фільтрат наносили на колонку, що містить 16 мл іоніту в Н⁺ формі (у цю форму іоніт переводили 2 М розчином кислоти хлористоводневої та промивали водою до нейтральної реакції). Після повного всмоктування фільтрату колонку промивали 300 мл води очищеної. Амінокислоти вимивали поступовим витисненням 100 мл 2 М розчину аміаку та 100 мл 4 М розчину аміаку при швидкості витікання близько 5 мл/хв. Аміак видаляли у вакуумному роторному випарнику. Залишок розчиняли в 2.5 мл 10 % спирту ізопропілового та зберігали у холодильнику. За 1 год до початку аналізу нагрівали розчин до кімнатної температури, відміряли 2.0 мл у мірну колбу місткістю 5.0 мл, додавали 1.0 мл 1.5 М літій-цитратного буферного розчину, доводили об'єм розчину водою очищеною до позначки та витримували у холодильнику протягом 1 год. Перед внесенням зразка в аналізатор осад центрифугували. До аналізатора вносили 50 мкл зразка.

Результати дослідження наведені в Табл. 1.

Мінеральний склад

Для вивчення елементного складу екстрактів використаний атомно-емісійний спектрографічний метод із фотографічною реєстрацією [8].

Наважки екстрактів, попередньо оброблені кислотою сірчаною розведеною, обвуглювали при нагріванні у муфельній печі (температура не більш 500 °С). Випарювання зразків проводили із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму (джерело збудження спектрів типу ИВС-28) при силі струму 16 А й експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їхньої реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8 із дифракційними ґратами 600 штр/мм. Вимірювання інтенсивності емісійних ліній у спектрах аналізованих і градуєвальних зразків (ГЗ) проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1.

Фотографування спектрів проводили в таких умовах: сила струму дуги змінного струму - 16 А, фаза підпалювання — 60 °С, частота підпалювальних імпульсів - 100 розрядів за секунду; аналітичний проміжок - 2 мм; ширина щілини спектрографа - 0.015 мм; експозиція — 60 с. Спектри фотографували в області довжин хвиль (230 - 330) нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували емісійні лінії (нм) у спектрах випробовуваних зразків і ГЗ, а також фон біля них:

Ag — 328.0 нм	Cu — 324.7 нм
Mo — 317.0 нм	V — 318.3 нм
Cd — 326.1 нм	Ga — 294.3 нм
Ni — 305.0 нм	Sn — 303.4 нм
Co — 345.3 нм	Ge — 303.9 нм
Pb — 283.3 нм	Sr — 346.4 нм
Cr — 302.1 нм	Mn — 280.1 нм
Ti — 307.8 нм	Zn — 328.2 нм.

Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S = S_{\lambda+\phi} - S_{\phi}$) для спектрів випробовуваних зразків ($S_{\text{ин}}$) і ГЗ ($S_{\text{ГЗ}}$). Потім будували градуєвальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S_{\text{ГЗ}}$) - логарифм вмісту елемента (С) в ГЗ ($\lg C$), де С виражено у відсотках.

За цим графіком знаходили вміст елемента в золі (а), у відсотках.

Вміст елемента у рослинному матеріалі, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M},$$

де:

m — маса золи, у грамах;

M — маса екстракту, взята для аналізу, у грамах;

a — вміст елемента в золі, у відсотках.

Таблиця 1

Вміст вільних амінокислот в екстрактах із листя та шроту листя евкаліпту

№	Амінокислота	Молекулярна маса	Екстракт із листя евкаліпту		Екстракт із шроту листя евкаліпту	
			г/моль	мкмоль/г	мкг/г	мкмоль/г
1.	цистеїн	175	0.15	26.25	0.06	10.5
2.	таурин	125	0.06	7.5	0.03	3.75
3.	фосфоетаноламін	223	--	--	0.083	18.5
4.	уреїди	60	6	360	6	360
5.	аспарагінова кислота	133	1.1	146.3	0.77	102
6.	треонін	119	0.3	35.7	0.14	17
7.	серин	105	0.56	59	0.3	31.5
8.	аспарагін	132	--	--	0.1	13.2
9.	глутамінова кислота	147	0.95	139.7	0.18	26.5
10.	пролін	115	1.0	115	0.6	69
11.	гліцин	75	0.68	51	0.7	52.5
12.	аланін	89	1.6	142.5	0.83	74
13.	цитрулін	175	0.1	17.5	0.086	15
14.	α -аміно-н-бутирин	103	0.32	33	0.125	13
15.	валін	117	0.14	16.4	0.02	2.3
16.	цистин	240	0.1	24	3.8	912
17.	цистатіонін	222	0.18	40	0.16	35.5
18.	метіонін	149	0.24	36	0.16	23.8
19.	ізолейцин	131	0.38	50	--	--
20.	тирозин	181	0.27	49	0.23	41.6
21.	фенілаланін	165	0.83	137	0.43	71
22.	β -аланін	89	0.36	32	--	--
23.	етаноламін	61	0.45	27.5	0.27	16.5
24.	орнітин	132	0.46	60.7	0.1	13.2
25.	лізин	146	0.2	29	--	--
26.	1-метилгістидин	187	0.22	41.1	--	--
27.	3-метилгістидин	169	0.22	37.2	--	--
28.	аргінін	210	4.5	945	0.33	69.3
29.	γ -аміно-н-бутирин	103	1.0	103	0.56	58
30.	аміонін	35	3.4	120	2.1	74
Всього		--	25.77	2881.35	18.164	2123.65
Середня молекулярна маса		137	112		117	

Примітка.

— дану амінокислоту не виявлено.

При аналізі враховували нижні границі вмісту домішок, які складають: для Cu - $1 \cdot 10^{-4}$ %; Co, Cr, Mo, Mn, V - $2 \cdot 10^{-4}$ %; Ag, Ga, Ge, Ni, Pb, Sn, Ti - $5 \cdot 10^{-4}$ %; Sr, Zn - $1 \cdot 10^{-2}$ %.

Результати аналізу наведено в Табл. 2.

Результати та їх обговорення

В результаті дослідження амінокислотного складу екстрактів із листя та шроту листя евкаліпту встановлено наявність 30 вільних амінокислот (Табл. 1), п'ять із яких є незамінними (треонін, валін, ізолейцин, фенілаланін і аргінін). Із Табл. 1 видно, що в екстрактах із листя евкаліпту переважають пролін, аланін,

аргінін, цистин, фенілаланін і кислота аспарагінова. Заслуговує уваги наявність значної кількості проліну — амінокислоти, що входить до складу синтетичних ноотропних засобів і близька за структурою до пірацетаму.

Сума вільних амінокислот в екстракті з листя евкаліпту склала 0.30 %, в екстракті з його шроту після одержання густого екстракту хлорофіліпту вона зменшилася до 0.22 %. Це вказує на те, що у процесі виробництва густого екстракту хлорофіліпту значна частина амінокислот залишається у шроті листя евкаліпту, який надалі не використовується.

Таблиця 2

Результати аналізу мінерального складу екстрактів із листя та шроту листя евкаліпту

№	Елемент	Вміст елемента, мг/100 г золи	
		Екстракт із листя евкаліпту	Екстракт із шроту листя евкаліпту
1.	Fe	14	13
2.	Si	290	270
3.	B	0.7	1.2
4.	Mn	140	170
5.	Al	10	8.5
6.	Pb	0.08	0.1
7.	Cr	0.4	< 0.03
8.	Mg	540	590
9.	Ga	0.06	0.08
10.	Ni	1.4	1.7
11.	Ca	750	680
12.	Mo	0.7	0.2
13.	Cu	14	17
14.	P	120	190
15.	Zn	0.14	0.17
16.	K	5100	5700
17.	Sr	1.4	1.7
18.	Sn	0.3	0.5

Примітка.

— в усіх зразках: Co < 0.05 мг/100 г; Ge < 0.01 мг/100 г; V < 0.02 мг/100 г; Sb < 0.03 мг/100 г; Cd < 0.01 мг/100 г; As < 0.01 мг/100 г; Hg < 0.01 мг/100 г.

В результаті вивчення мінерального складу екстрактів із листя та шроту листя евкаліпту встановлено наявність 18 елементів, із яких 6 — макроелементи, 10 — мікроелементи (Табл. 2). Із виявлених елементів 10 — есенційні або умовно есенційні.

При вивченні елементного складу екстрактів із листя та шроту листя евкаліпту відмічено високий вміст кальцію, калію, фосфору, магнію, марганцю, міді та нікелю.

В усіх досліджених зразках екстрактів у межах можливостей виявлення методом емісійної спектрометрії були відсутні арсен, ртуть, кобальт, сурма, ванадій та германій.

Висновки

В результаті проведених досліджень встановлено амінокислотний та мінеральний склад екстрактів із листя та шроту листя евкаліпту після одержання густого екстракту хлорофіліпту.

В результаті досліджень ідентифіковано 30 вільних амінокислот та 18 мікроелементів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аминокислотный и минеральный состав надземной части *Atragene speciosa* Weinm. / Шилова И.В., Краснов Е.А., Барановская Н.В. и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — Т. 36, № 11. - С. 36-38.
2. Ноздрюхина Л.Р., Гринкевич Н.И. Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции. — Москва: Наука, 1980. — 135 с.

3. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. — Москва: Медицина, 1991. — 283 с.

4. Райцес В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. — Ленинград: Медицина, 1981. — 186 с.

5. Кошевой О.Н., Комиссаренко А.Н., Ковалева А.М. Разработка методов стандартизации экстрактов из листа эвкалипта // Запорожский медицинский журнал. — Вып. 1. — Т. 2. — 2004. — С. 103-106.

6. Кошовий О.М., Тімченко М.М., Комісаренко А.М. Комплексна переробка листя евкаліпту // Наука та соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези допов. III Міжнар. наук.-практ. конф. 21 — 23 травня 2003 року. — Ч. 1. — Харків: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 169.

7. Крыщенко В.П. Комплексная методика определения аминокислот в различных фракциях азотного комплекса растений. — Известия АН СССР, Сер. биология. — 1978 - № 3. — 112 с.

8. Тарасевич Н.И., Семенов К.А., Хлыстова А.Д. Методы спектрального и химико-спектрального анализа. — Москва: МГУ, 1973. — 213 с.

Резюме

Кошевой О. Н., Комиссаренко А. Н.

Аминокислотный и минеральный состав экстрактов из листьев эвкалипта

В результате исследования химического состава экстрактов из листьев эвкалипта и их шрота после получения экстракта хлорофиллипта установлено наличие в них фенольных соединений, полисахаридов и 30 аминокислот, пять из которых являются незаменимыми. В результате изучения элементного состава экстрактов отмечено высокое содержание кальция, калия, фосфора, магния, марганца, меди и никеля.

Summary

Koshevoy O.N., Komissarenko A.N.

Amino acid and mineral composition of eucalyptus leaves extracts

As a result of the study of chemical composition from eucalyptus leaves extract and their extracted meal after the chlorophyll extract production, the presence in them of phenolic compounds, polysaccharides and thirty amino acids, five of which are essential, was established. As a result of the study of extracts elemental composition, the high content of calcium, potassium, phosphorus, magnesium, manganese, copper and nickel was established.

УДК 547.466:581.45:633.931].001

Демешко О.В., Ковальов С.В., Комісаренко С.М.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення амінокислотного складу листя *Robinia pseudoacacia* L.

За допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеція) вперше визначено якісний та кількісний склад амінокислот листя *Robinia pseudoacacia* L. Виявлено наявність 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот. Із них треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин та аргінін - незамінні амінокислоти. Домінуючими є глутамінова кислота (3.491 %), аспарагінова кислота (1.513 %), аланін (1.675 %), лейцин (1.631 %).

Із давніх-давен відомо, що бобові рослини не мають потреби в азотистому удобренні, бо в їхній кореневій системі знаходяться бульбочки з бактеріями роду *Rhizobium*, які зв'язують атмосферний азот і таким чином збагачують ґрунт. Тому лікарські рослини родини *Fabaceae* можуть розглядатися як сировина для одержання легкозасвоюваних форм амінокислот у комплексі з іншими фармакологічно активними речовинами [1, 2, 3, 4, 6].

Робінія ложноакація, акація біла, робінія звичайна - *Robinia pseudoacacia* L. (родина *Fabaceae*) - найбільш розповсюджений рід *Robinia* L. на території України.

Акацію білу широко використовують в народній медицині як спазмолітичний, протизапальний, жарознижуючий, в'яжучий, відхаркувальний, гіпотензивний, кровоспинний засіб, її застосовують при захворюваннях сечового міхура, гінекологічних хворобах та при суглобному ревматизмі [7, 8, 9]. Аналіз літературних джерел свідчить про недостатнє вивчення листя акації білої в хімічному та фармакологічному аспектах.

Метою нашої роботи було вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у листі акації білої.

Матеріали та методи

Для визначення амінокислотного складу використовували листя акації білої, заготовлені у Харківській області у 2003 році.

Кошовий Олег Миколайович (н. 1981). Закінчив Національний фармацевтичний університет (2003). Аспірант кафедри «Хімія природних сполук» НФаУ.

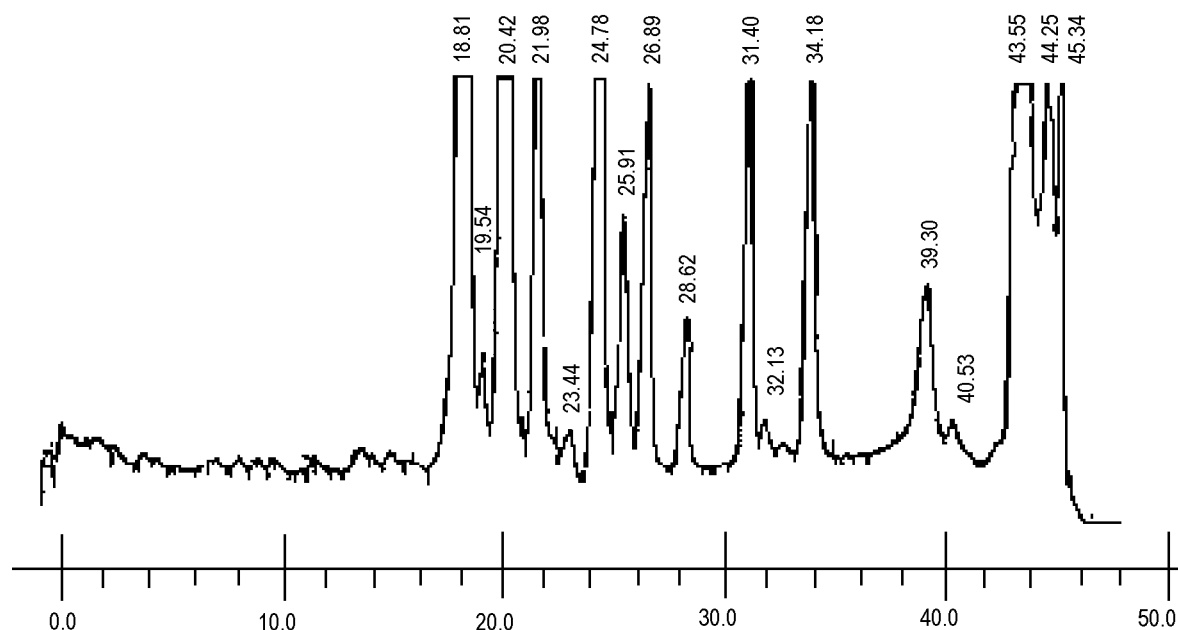
Комісаренко Андрій Миколайович (н. 1962). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1984). Д.фарм.н. (2000). Професор кафедри «Хімія природних сполук» НФаУ.

Попереднє хроматографічне вивчення якісного складу амінокислот у листі акації білої

Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частинок, які проходять крізь сито з отворами розміром 2 мм. 20.0 г (точна наважка) подрібненого листя акації білої поміщали у колбу, заливали 70 % спиртом (1:10) і настоювали. Спиртовий витяг випарювали до близько 10 мл і наносили на хроматограму. Попереднє вивчення якісного складу амінокислот у досліджуваній сировині проводили методом висхідної хроматографії на папері «Filtrak FN-4» у системі розчинників н-бутанол - кислота оцтова - вода (4:1:2). Для порівняння використовували стандартний набір амінокислот (ТУ 6-09-3147-83) у концентрації 0.1 %. Хроматограми обробляли 0.2 % розчином нінгідрину в ацетоні та висушували у сушильній шафі при температурі (60-80) °С. Амінокислоти ідентифікували з достовірними зразками за забарвленням плям і значенням R_f при паралельному хроматографуванні [11]. Виявлено 16 амінокислот (Табл. 1).

Визначення кількісного вмісту амінокислот у досліджуваній сировині проводили за допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеція) на колонці, заповненій катіонообмінною смолою марки «Ultrosac». Сировину попередньо витримували у сушильній шафі при температурі 100 °С до постійної маси.

Рисунок 1



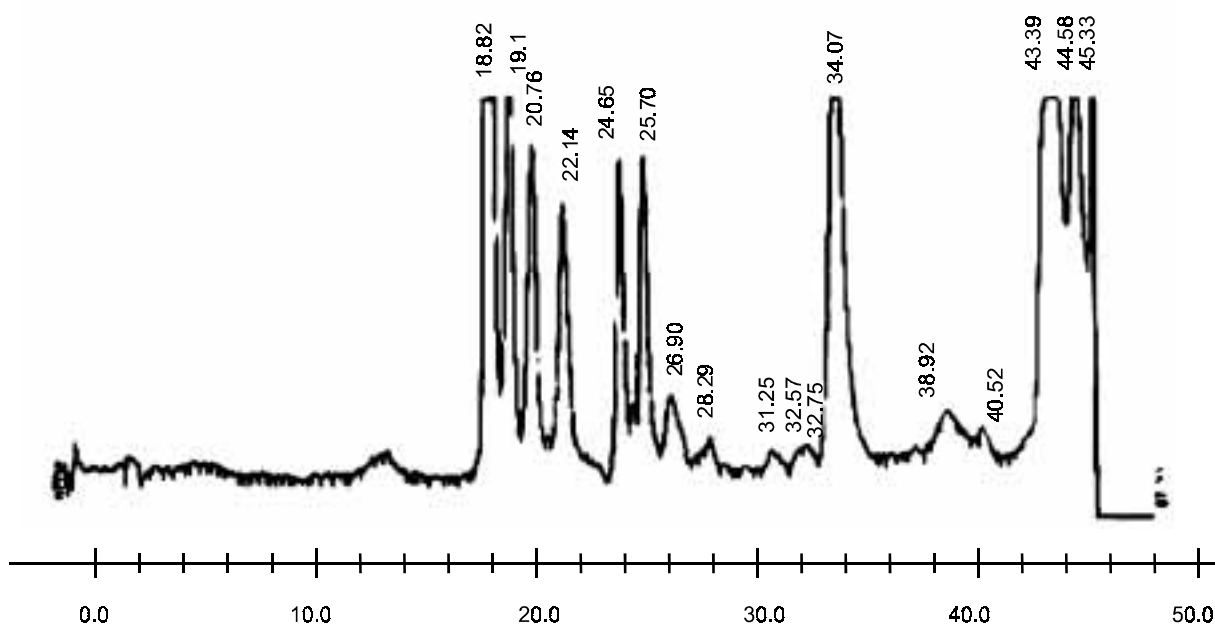
Хроматограма, одержана при визначенні вмісту зв'язаних амінокислот у листі акації білої

Зв'язані амінокислоти

0.1 г (точна наважка) висушеної сировини вносили в ампулу (скло Пірекс), заливали 6 М розчином кислоти хлористоводневої у співвідношенні 1:200, відкачували повітря, запаювали, поміщали у термостат при температурі 80 °С і гідролізували протягом 24 год. Після цього ампулу розкривали, надлишок кислоти хлористоводневої відганяли і проводили нейтралізацію проб в ексікаторі над

натрію гідроксидом протягом 2 діб. Потім пробу розводили 10 мл цитратного буферного розчину рН 2.2, перемішували та фільтрували. Одержаний фільтрат вносили у колонку високого тиску, заповнену катіонообмінною смолою марки «Ultropac» в Na⁺ формі. Діаметр колонки 0.5 см, довжина 20 см. Для кращого розділення амінокислот крізь колонку за допомогою насоса пропускали цитратні буферні розчини рН 2.2 – 7.8.

Рисунок 2



Хроматограма, одержана при визначенні вмісту вільних амінокислот у листі акації білої

Таблиця

Якісний склад та кількісний вміст амінокислот у листі акації білої

№	Назва амінокислоти	Загальна формула	R _f БОВ (4:1:2)	Вміст амінокислоти (%) у перерахунку на суху сировину	
				зв'язані	вільні
1.	кислота аспарагінова	C ₄ H ₆ O ₄ N	0.16	1.513	0.350
2.	треонін	C ₄ H ₉ O ₂ N	0.18	0.480	0.205
3.	серин	C ₃ H ₇ O ₃ N	0.15	0.753	0.255
4.	кислота глутамінова	C ₅ H ₈ O ₄ N	0.12	3.491	1.080
5.	пролін	C ₅ H ₉ O ₂ N	0.31	0.947	
6.	гліцин	C ₂ H ₅ O ₂ N	0.17	0.605	0.082
7.	аланін	C ₃ H ₇ O ₂ N	0.25	1.675	0.204
8.	валін	C ₃ H ₁₁ O ₂ N	0.59	0.693	0.282
9.	метіонін	C ₅ H ₁₀ O ₂ NS	0.14	0.348	0.310
10.	ізолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0.86	0.613	0.285
11.	лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0.83	1,631	0.047
12.	тирозин	C ₉ H ₁₃ O ₃ N	0.40	0.669	0.640
13.	фенілаланін	C ₉ H ₁₂ O ₂ N	0.71	0.783	0.286
14.	гістидин	C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₃	0.10	0.315	0.072
15.	лізин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N ₂	0.05	0.573	0.145
16.	аргінін	C ₆ H ₁₅ O ₂ N ₄	0.06	0.552	0.244

Елюат, що виходив із колонки, змішувався у реакторі з нінгідриновим реагентом при температурі 135 °С. У реакторі проходила реакція між нінгідрином і амінокислотами з утворенням забарвлених сполук у кількості, прямо пропорційній кількості амінокислоти в елюаті. Потім суміш надходила до спектрофотометра, де вимірювалася інтенсивність поглинання забарвленої сполуки. УФ-спектр поглинання одержували за довжини хвилі 440 нм для проліну та за довжини хвилі 570 нм для інших амінокислот [12].

Вихідний сигнал фотометра надходив на двоканальний самописець, який реєстрував амінокислоти на хроматограмі у вигляді піків. Час утримування піка характеризує кожен індивідуальну амінокислоту. Площа піка відповідає вмісту амінокислоти. Електричний сигнал самописця поступав на інтегратор, який автоматично обчислював площу кожного піка. Для калібровки амінокислотного аналізатора крізь катіоніт пропускали стандартну суміш амінокислот [1, 5, 10]. Одержані результати наведені у Табл. 1.

Вільні амінокислоти

0.5 г (точна наважка) сухої подрібненої сировини вичерпно екстрагували 70 % спиртом. Одержані витяги об'єднували, центрифугували та випарювали на водяній бані при температурі 80 °С насухо і розчиняли у 50 мл цитратного буферного розчину рН 2.2. Для визначення кількісного вмісту вільних амінокислот використовували 10 мл одержаного

розчину. Визначення проводили на амінокислотному аналізаторі. Одержані дані наведені у Таблиці.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень амінокислотного складу листя *Robinia pseudoacacia* L. наведені в Табл. та представлені на Рис. 1, 2.

У листі акації білої виявлено 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот, у тому числі 9 незамінних: треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин та аргінін. Встановлено, що домінуючими у листі акації білої є кислота глутамінова (3.491 %), аланін (1.675 %), лейцин (1.63 %) та кислота аспарагінова (1.513 %).

Вільні амінокислоти згодом можуть бути продуктом розпаду рослинного білка, яким багаті рослини родини Бобові, або розпаду лектинів, що становить інтерес для подальших досліджень.

Висновки

Вперше вивчено якісний склад та кількісний вміст амінокислот у листі акації білої. У випробовуваній сировині виявлено 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот, у тому числі 9 незамінних. Домінуючими є кислота глутамінова (3.491 %), кислота аспарагінова (1.513 %), аланін (1.675 %) та лейцин (1.631 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородіна Н.В., Ковальов С.В. Амінокислотний склад *Populus tremula* L. // Фармаком. - 2003. - № 4. - С. 32-36.
2. Гудвін Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений: В 2 т: Пер. с англ. - Т. 1. - М.: Мир, 1986. - С. 355.

3. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. — Киев: Здоров'я, 1982. - 200 с.
4. Кисличенко В.С., Борисенко О.І., Хворост О.П., Картамазова Л.С. Анатомічна будова, вивчення амінокислотного та мікроелементного складу листя берези бородавчастої // Вісник фармації. — 2002. - № 4 (32). — С. 23-27.
5. Комисаренко С.Н. Аминокислоты *Aesculus Hippocastanum* L. // Фармаком. - 2001. - № 3. - С.29-31.
6. Кретович В.Л. Биохимия растений: Учеб. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Высшая школа, 1986. — С. 382.
7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник // Відп. ред. А.М. Гродзінський. — Київ: Вид-во «Укр. Радянська енциклопедія ім. М.П. Бажана», 1992. - С. 376-377.
8. Смик Г.С. Корисні та рідкісні рослини України: Словник-довідник народних назв. Київ: Вид-во «Укр. Радянська енциклопедія ім. М.П. Бажана», 1991 - С. 339.
9. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова. - София: Медицина и физкультура, 1988. - С. 236.
10. Черонис Н.Д., Ма Т.С. Микро- и полумикрометоды органического анализа / Под ред. В.А. Климова. — М.: Химия, 1973. — 576 с.
11. Хайс, Мауек. Хроматография на бумаге. - М.: Иностранная литература, 1962. - С. 852.
12. Химическая энциклопедия / Под ред. И.Л. Кнунянц. - Москва: Советская энциклопедия, 1988.

Резюме

Демешко О.В., Ковалев С.В., Комиссаренко С.Н.

Изучение аминокислотного состава листьев *Robinia pseudoacacia* L.

С помощью аминокислотного анализатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеция) впервые определен качественный и количественный состав листьев *Robinia*

pseudoacacia L. Установлено содержание 16 связанных и 15 свободных аминокислот. Из них треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, гистидин, лизин и аргинин являются незаменимыми аминокислотами. Доминирующими являются глутаминовая кислота (3.491 %), аспарагиновая кислота (1.513 %), аланин (1.675 %) и лейцин (1.631 %).

Summary

Demeshko O.V., Kovalyov S.V., Komissarenko S.N.

Study of amino acid composition of *Robinia pseudoacacia* L. leaves

By the amino acid analyzer LKB 4151 «Alpha Plus» (Sweden), qualitative and quantitative composition of *Robinia pseudoacacia* L. leaves has been determined for the first time. The presence of sixteen bound and fifteen free amino acids have been revealed. From those ones, threonine, valine, methionine, isoleucine, leucine, phenylalanine, histidine, lysine and arginine are essential amino acids. Glutamic (3.491 %) and aspartic (1.513 %) acids, alanine (1.675 %) and leucine (1.631 %) are dominating.

Демешко Ольга Володимирівна. Закінчила Національну фармацевтичну академію України (2002). Аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Ковальов Сергій Володимирович. Закінчив Національну фармацевтичну академію України (1994). К.фарм.н. (1997). Доцент кафедри фармакогнозії НФаУ.

Комисаренко Сергій Миколайович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1989). К.фарм.н. (2002). Асистент кафедри фармакогнозії НФаУ.

Аналіз

УДК 546.72+544.226

Левітін Є.Я., Кунцевіч С.П., Александров О.В., Онопрієнко Т.О., Цихановська І.В., Ведернікова І.О.
Національний фармацевтичний університет
Харківський національний університет
Українська інженерно-педагогічна академія

Фізико-хімічні дослідження часток магнетиту — компонента магнітних лікарських форм

У статті наведено результати фізико-хімічних досліджень дрібнодисперсних часток магнетиту. На підставі вивчення їх магнітних характеристик було встановлено, що метод хімічної конденсації дозволяє одержати частки магнетиту з намагніченістю насичування $J_s = 340 \text{ кА/м}$. Запропоновано метод якісного та кількісного визначення основної речовини часток магнетиту.

Нині набутий досвід використання дрібнодисперсного синтетичного магнітного наповнювача в магнітних лікарських формах (МЛФ) [9-11, 13-15]. При створенні магнетитової мазі на гідрофільній основі було проведено ряд досліджень, що підтверджують ефективність використання дрібнодисперсних часток магнетиту у складі мазі [1, 6]. На

підставі цього було розроблено спосіб лікування з використанням зовнішнього магнітного поля [5].

Магнетит належить до класу феритів, серед яких виявляє одні з найкращих значень магнітних характеристик та температури Кюри [7]. Тому в незначних кількостях у широкому температурному діапазоні він може

забезпечувати певні магнітні властивості МЛФ. Він є економічно доступним – міститься в гірських породах, а також може бути одержаний простим синтетичним шляхом (низькотемпературний синтез за нормальних умов). Унікальні специфічні властивості магнетиту, досліджені американськими вченими [3], пов'язані з його наявністю в організмах різних представників тваринного світу, у тому числі й людини. Це обумовлює існування в більшості організмів „магнітної стрілки”, що відіграє роль компаса для перелітних птахів, поштових голубів, бджіл. Установлено факт утворення магніточутливими бактеріями кристалів магнетиту розміром до 0.1 мкм, що відповідає суперпарамагнітному стану речовини. Дані, наведені в літературі, доводять наявність біологічної сумісності магнетиту з живим організмом [3].

Подальші вивчення фізико-хімічних властивостей магнетиту необхідні для визначення оптимальних показників та методів контролю якості дрібнодисперсного синтетичного магнетиту в МЛФ, що на цей час відсутні.

Метою даної роботи було дослідження якісного та кількісного складу дрібнодисперсних часток синтезованого магнетиту та визначення впливу методу синтезу на його магнітні характеристики.

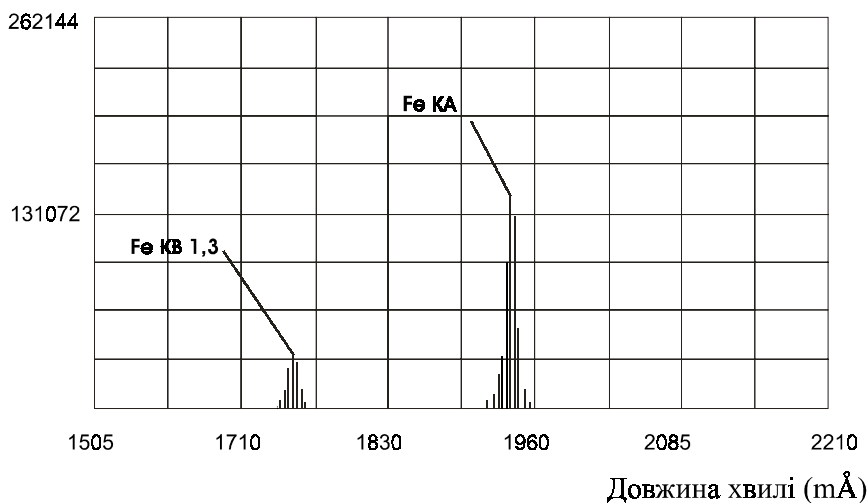
Експериментальна частина

Зважаючи на склад магнетиту – наявність катіонів феруму дво- та тривалентного, визначення їх за умов сумісної наявності відомим методом окисно-відновного титрування [9] є досить сумнівним. Тому було запропоновано рентгенофлуоресцентний метод визна-

чення складу дрібнодисперсного магнетиту [4]. Метод передбачає використання сучасного обладнання, що дозволяє з високою експресністю ідентифікувати елементний склад зразка у діапазоні від кальцію до урану та знайдені елементи кількісно визначати. Визначення проводили на енергодисперсійному аналізаторі «Quan X» (TN Spectrase), кристалдіфракційному скануючому рентгенофлуоресцентному аналізаторі «Спектроскан» із Li-F 2000 кристаланалізатором. На Рис. 1 наведено спектр досліджуваного зразка у діапазоні довжин хвиль від 1450 mÅ до 2050 mÅ, де знаходяться характеристичні хвилі рентгенофлуоресцентного випромінювання Zn, Cu, Ni, Co, Fe, Mn. Визначено інтенсивність характеристичного випромінювання зразка в геометрії під кутом 45° зверху-вниз.

При дослідженні магнітних характеристик магнетиту була визначена залежність намагнічування досліджуваних зразків від величини зовнішнього магнітного поля. Криві намагнічування були одержані індукційним методом на зразках приблизно сферичної форми (діаметр ≈ 2 мм), виготовлених пресуванням дрібнодисперсного магнетиту. В експериментах фіксувалася (мікروهерметр Ф-190) зміна магнітного потоку ΔΦ в індукційній катушці при висмикуванні зразка з міжполюсного простору електромагніту ФЛ-1. Напруженість магнітного поля в зазорі електромагніту визначалася вимірниками магнітної індукції Ш-1-1 і Ш-1-8. Величина зміни потоку ΔΦ пропорційна магнітному моменту зразка. Монтаж установки проводили за вимогами ГОСТ 8.377-80. Калібрування при-

Рисунок 1

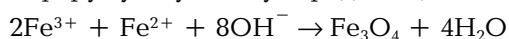


Рентгенофлуоресцентний спектр часток магнетиту

строю виконувалося за допомогою сферичного зразка фериту $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ із відомим магнітним моментом.

Результати та їх обговорення

Однією з основних вимог, що пред'являються до магнетиту, який застосовується як компонент МЛФ, є його високодисперсність. Використання у фармацевтичних цілях природного Fe_3O_4 (магнітні залізняки) ускладнюється наявністю в ньому різного роду домішок, а також проблемами, пов'язаними з його диспергуванням. Через це більш доцільним є одержання дрібнодисперсного магнетиту синтетичним шляхом методом хімічної конденсації з розчинів солей дво- і тривалентного феруму в лужному середовищі:



Як вихідні речовини використовувалися кристалогідрати $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ і розчин $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ із масовою часткою 25 %, усі реактиви кваліфікації ч.д.а.

Одержаний у даних умовах осад чорного кольору відповідає сполуці $\text{Fe} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_4$, має феромагнітні властивості і являє собою ферит типу шпінелі (магнетит) [12]. Вихід склав 95.3 %.

Якісний та кількісний склад одержаних часток магнетиту визначали рентгенофлуоресцентним методом. Спектр досліджуваного зразка (Рис. 1) має два головних піки Fe - Ka = 1936 mÅ та Kβ = 1757 mÅ. Кількісний вміст феруму визначали за стандартним зразком

особливо чистого заліза по лінії Ka. Були одержані такі значення інтенсивності випромінювання:

Стандарт Fe — 157937.6 ± 4302.9 імп/с.
Зразок — 113654.0 ± 4211.6 імп/с.

При (n=6, P=0.95) та метрологічних характеристиках методики:

X = 113654.0
S² = 256843.85
S = 506.797
t(P,f) = 2.78
ΔX = 630.1
A = ±1.2 %

Розрахунки масової частки феруму та інших елементів проводилися за методами фундаментальних параметрів на «Quan X». Методика використовується для визначення концентрацій металів у природних, питних та сточних водах (свідоцтво про метрологічну атестацію Держстандарту України ХЦСМ № 8-9096). Межі встановленої похибки вимірювання концентрації елементів відповідають ГОСТ 27384-87.

Масова частка елементів у зразку становить:

Fe 69.84 %, S 1.22 %, Ca 0.58 %, Si 0.07 %, Al 0.07 %, Mg 0.07 %, Mn 0.07 %, Cr 0.06 %, K, Br, Ni — не виявлено.

Перерахунок масової частки феруму ω(Fe) % на масову частку магнетиту ω(Fe₃O₄) % проводили за формулою:

$$\omega(\text{Fe}_3\text{O}_4) \% = 1.37 \omega(\text{Fe}) \%,$$

де:

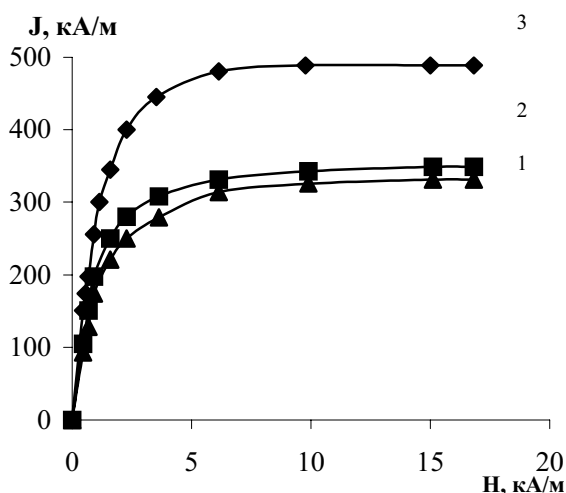
1.37 — коефіцієнт перерахунку.

Таким чином, було визначено наявність у досліджуваному зразку дрібнодисперсного магнетиту феруму загального з концентрацією 69.84 %, що відповідає вмісту основної речовини (Fe₃O₄) 95.68 %. При цьому було визначено наявність інших елементів у незначній кількості.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що одержана речовина за елементним складом відповідає речовинам, які відносяться до IV класу небезпеки [2], і може бути використана в МЛФ для зовнішнього застосування.

Однією з основних магнітних характеристик речовин є намагніченість насичення J_s [8]. Тому для одержаних часток магнетиту була вивчена залежність величини його намагніченості від величини накладеного зовнішнього магнітного поля (Рис. 2, крива 1). Як

Рисунок 2



Криві намагнічування

- 1 — синтезований магнетит;
- 2 — порошок монокристалічного магнетиту;
- 3 — монокристалічний сферичний зразок магнетиту.

порівняльні були вивчені залежності намагніченості монокристалічного магнетиту (Рис. 2, крива 3) та порошку здрібнених монокристалів (Рис. 2, крива 2).

Технічне насичення у всіх зразках досягається в полях $H \geq 15$ кА/м. Величина намагніченості насичення монокристала Fe_3O_4 (490 кА/м) погоджується з літературними даними [12]. Значення намагніченості насичення порошку подрібнених монокристалів магнетиту (350 кА/м) і синтетичного (340 кА/м) розрізняються на 3 %. Незважаючи на зменшення намагніченості насичення порошкового матеріалу на 30 %, вона досить значна. Істотне розходження намагніченості насичення порошкових матеріалів і монокристала обумовлено наявністю в порошок значних площ відкритих поверхонь. Крім того, за наявністю розкиду за об'ємом малих часток фериту частина з них, очевидно, знаходиться у суперпарамагнітному стані, що і призводить до зменшення величини J_s для порошкових матеріалів.

Висновки

1. Одержаний методом хімічної конденсації магнетит має задовільні магнітні характеристики ($J_s = 340$ кА/м) та ступінь дисперсності, що дозволяє рекомендувати його для використання як компонента магнітних лікарських форм.

2. Із метою визначення якісного та кількісного складу одержаного магнетиту а також домішок, наявність яких досить істотна при використанні даної речовини у фармацевтичних цілях, запропоновано метод рентгенофлуоресцентного аналізу, що відрізняється експресністю і дає достовірні результати.

3. Запропоновані методи дослідження магнітних властивостей і визначення елементного складу можуть бути використані як основні для перевірки якості та підтвердження фармацевтичної придатності одержаної речовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ведерникова І.О., Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О. та ін. Вивчення властивостей мазі на гідрофільній основі з магнетитовим компонентом // Медична хімія. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 101-104.
2. ДСТ 12.1.007-76. ССБТ. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки.
3. Киршвінк Д.Д. Биогенный магнетит и магниторецепция. - М.: Мир, 1989. - Т. 1. — 352 с.
4. Левитин Е.Я., Онопрієнко Т.А., Цихановская И.В. Ведерникова И.А. Рентгенофлуоресцентный метод определения элементного состава магнетита для фармацевтической промышленности // Физические явления в твердых телах: Материалы VI Междунар. конф. — Х., 2003 — С. 72.

5. Пат. 47059А Україна, МПК А61К9/06, А61N2/06. Спосіб лікування інфікованих ран / Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Ведерникова І.О., Дикий І.Л. (Україна). - № 2001074841; Заявл. 10.07.01; Опубл. 17.06.02, Бюл. № 6. - 4 с.
6. Пат. 59838А Україна, МПК А61К9/06, А61N2/06. Магнетитова мазь багатоспрямованої дії на гідрофільній основі / Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Ведерникова І.О., Дмитрієвський Д.І., Дикий І.Л. (Україна). - № 20021210457; Заявл. 23.12.02; Опубл. 15.09.03, Бюл. № 9. - 4 с.
7. Розенцвейг Р. Феррогидродинамика. - М.: Мир, 1989. — 356 с.
8. Такетоми С., Тикадзуми С. Магнитные жидкости / Под ред. В.Е. Фертмана. - М.: Мир, 1993. — 272 с.
9. Черкасова О.Г. Мелкодисперсный магнетит — магнитный наполнитель лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал. - 1992. - Т. 26, № 8. - С. 84-88.
10. Черкасова О.Г. Физико-химические основы применения мелкодисперсных магнитных материалов в фармации: Дис. ... д.фарм.н. — М., 1993. — 285 с.
11. Цыбусов С.Н. Применение ферромагнитных материалов для диагностики и лечения хирургических заболеваний: Дис. ... д.мед.н. - Нижний Новгород, 1995. — 182 с.
12. Яковлев Ю.М., Генделев С.Ш. Монокристаллы ферритов в радиоэлектронике. — М.: Мир, 1978. — 360 с.
13. Ishii F., Takamura A., Noro S. Magnetic microcapsules for in vitro testing as carrier for intravascular administration of anticancer drug: preparation and physicochemical properties // Chem. Pharm. Bull. — 1984. — Vol. 32, No. 4. — P. 679-684.
14. Shimazaki Ch., Wienewski D. Biomedical application of magnetic fluids // Blood. — 1988. — Vol. 72, No. 4. — P. 1248-1254.
15. Muller-Schulte D., Fussl F. A new AIDS therapy approach using magnetoliposomes // Scientific and clinical applications of magnetic carriers. - New York, 1997. — P. 517-526.

Резюме

Левитин Е.Я., Кунцевич С.П., Александров А.В., Онопрієнко Т.А., Цихановская И.В., Ведерникова И.А.

Физико-химические исследования частиц магнетита — компонента магнитных лекарственных форм

В статье представлены результаты физико-химических исследований мелкодисперсных частиц магнетита. На основании изучения их магнитных характеристик было установлено, что метод химической конденсации позволяет получить частицы с намагниченностью насыщения $J_s = 340$ кА/м. Предложен метод качественного и количественного определения основного вещества частиц магнетита.

Summary

Levitin Ye.Ya., Kuncевич S.P., Alexandrov A.V., Onoprienko T.A., Tcikhanovskaya I.V., Vedemikova I.A.

Physicochemical investigations of the magnetic particles — the component of magnetic drug dosage form

Results of physicochemical studies of fine — dyspersated magnetic particles are given. On the basis of their magnetic properties it was established that the chemical condensation method allows to obtain particles with saturation magnetization $J_s = 340$ кА/м. The method of qualitative and quantitative determination of basic substance of magnetic particles was proposed.

Левітін Євген Якович. К.фарм.н. Доцент. Зав. кафедри неорганічної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Кунцевіч Станіслав Петрович. Д.ф.-м.н. Професор кафедри фізики Харківського національного університету.

Александров Олексій Вікторович. К.х.н. Доцент кафедри неорганічної хімії Української інженерно-педагогічної академії (УІПА).

Онопрієнко Тетяна Олексіївна. К.х.н. Доцент кафедри неорганічної хімії НФаУ.

Цихановська Ірина Василівна. К.х.н. Доцент кафедри неорганічної хімії УІПА.

Ведернікова Ірина Олексіївна. Асистент кафедри неорганічної хімії НФаУ.

Синтез та вивчення фармакологічної дії

УДК 615.26:615.272.4.014.425

Сидорова І.В., Нестерова Н.О., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І.
Запорізький державний медичний університет

Вплив похідних 4-гідразинохіназоліну на окисну модифікацію білка в умовах ініціювання вільнорадикального окиснення *in vitro*

Експериментальними дослідженнями підтверджено, що окисна модифікація білка (ОМБ) відіграє ключову роль у молекулярних механізмах окисного стресу і є пусковим механізмом окисної деструкції інших молекул. При цьому відмічається достовірне підвищення рівня продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) (карбонільних та карбоксильних груп) та інтенсивне утворення низькомолекулярних білкових компонентів. Похідні 4-гідразинохіназоліну виявляють виражену антиоксидантну активність (АОА) при ОМБ в умовах ініціювання ВРО *in vitro*, запобігаючи дефрагментації білка і накопиченню продуктів окисної модифікації. Вивчення цього процесу дозволить глибше зрозуміти роль окисного стресу у патогенезі ішемічних пошкоджень головного мозку та надасть змогу вивчити механізм церебропротекторної дії похідних 4-гідразинохіназоліну за різних ішемічних патологій.

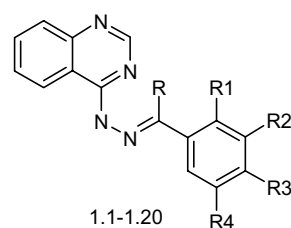
Дослідженнями останнього десятиліття встановлено, що гіперпродукція активних форм кисню (АФК) біоенергетичними та аміноспецифічними системами головного мозку призводить до окисної модифікації білка (ОМБ), появи у структурі макромолекул, карбонільних і карбоксильних груп [9, 13, 14]. Подібні зміни модифікують білкові фрагменти мембран нейронів, погіршують чутливість і специфічність рецепторів, генерацію утворення і провідність нервового імпульсу, порушують синаптичну передачу і, унаслідок, призводять до дисбалансу процесів гальмування і збудження у центральній нервовій системі (ЦНС), зниження когнітивно-мнестичних функцій та ініціації загибелі нейронів по типу апоптозу або некрозу [5, 7, 8, 10, 11]. Усе це обґрунтовує застосування антиоксидантів у комплексній терапії захворювань ЦНС, деструктивного або дегенеративного генезу, які мають чітко окреслену вільнорадикальну фазу [5, 10, 11]. Однак, як показав клінічний досвід, антиоксиданти «прямого» типу дії — дибунол, α -токоферол, як речовини з високими ліпофільними властивостями, не впливають на ОМБ, і тим самим виявляють низьку терапевтичну активність у лікуванні вищеза-

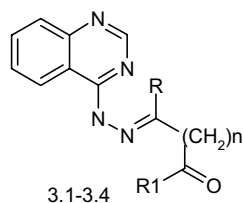
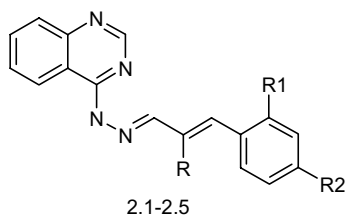
значених патологій [5, 11]. У цьому зв'язку перспективним напрямком є пошук антиоксидантів, які б специфічно гальмували ОМБ, знижуючи деструктивні явища в нейроні, що виникають у процесі «окисного» стресу.

Метою даного дослідження є вивчення антиоксидантної активності (АОА) похідних 4-гідразинохіназоліну при окисній модифікації білка в умовах ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО) *in vitro*.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження є похідні 4-гідразинохіназоліну, синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. кафедрою професор, д.фарм.н. Мазур І.А.), такої принципової структури:





1.1 - R=H, R¹=H, R²=H, R³=Cl, R⁴=H; 1.2 - R=H, R¹=H, R²=H, R³=Br, R⁴=H; 1.3 - R=H, R¹=H, R²=H, R³=OH, R⁴=H; 1.4 - R=H, R¹=H, R²=H, R³=NO₂, R⁴=H; 1.5 - R=H, R¹=H, R²=NO₂, R³=H, R⁴=H; 1.6 - R=H, R¹=NO₂, R²=H, R³=H, R⁴=H; 1.7 - R=H, R¹=H, R²=H, R³=N(CH₃)₂, R⁴=H; 1.8 - R=H, R¹=OCH₂-C₆H₄-Cl-*o*, R²=H, R³=H, R⁴=H; 1.9 - R=H, R¹=Cl, R²=H, R³=Cl, R⁴=H; 1.10 - R=H, R¹=OH, R²=H, R³=H, R⁴=NO₂; 1.11 - R=H, R¹=OCH₂-COOH, R²=H, R³=H, R⁴=H; 1.12 - R=H, R¹=COOH, R²=H, R³=H, R⁴=H; 1.13 - R=H, R¹=H, R²=OCH₃, R³=OH, R⁴=H; 1.14 - R=H, R¹=OH, R²=Br, R³=H, R⁴=Br; 1.15 - R=H, R¹=H, R²=OCH₃, R³=OCH₂-C₆H₅, R⁴=H; 1.16 - R=H, R¹=OH, R²=H, R³=H, R⁴=Br; 1.17 - R=H, R¹=OH, R²=OCH₃, R³=H, R⁴=H; 1.18 - R=H, R¹=COOH, R²=OCH₃, R³=OCH₃, R⁴=H; 1.19 - R=CH₃, R¹=H, R²=H, R³=OH, R⁴=H; 1.20 - R=CH₃, R¹=COOH, R²=H, R³=H, R⁴=H

2.1 - R=H, R₁=H, R₂=H; 2.2 - R=CH₃, R₁=H, R₂=H; 2.3 - R=H, R₁=NO₂, R₂=H; 2.4 - R=Br, R₁=H, R₂=H; 2.5 - R=Cl, R₁=H, R₂=NO₂

3.1 - R=CH₃, R₁=OH, n=0; 3.2 - R=COOH, R₁=OH, n=2; 3.3 - R=CH₃, R₁=OCH₃, n=0; 3.4 - R=CH₃, R₁=OCH₃, n=1

Окисну модифікацію білка проводили в гомогенаті мозку щурів лінії Вістар [8]. До 0.25 г гомогенату тканини додають 7 мл 0.5 М фосфатного буферного розчину (температура розчину 5 °С) і центрифугують при 11000 г протягом 30 хв (вихідний гомогенат). До 0.1 мл вихідного гомогенату додають 0.1 мл досліджуваної речовини (10⁻⁶ М), 0.1 мл 2.8 % розчину заліза (II) сульфату, 0.1 мл 4 % розчину водню пероксиду й інкубують протягом 2 год. Потім додають 1 мл 25 % розчину кислоти трихлороцтової та центрифугують протягом 30 хв із частотою обертання 3000 об/хв. До 0.5 мл надосадової рідини додають 12.0 мл 0.9 % розчину натрію хлориду і вимірюють оптичну густина за довжин хвиль 254 нм, 272 нм і 280 нм [8], використовуючи як компенсаційний розчин 0.5 М фосфатний буфер-

ний розчин. (Визначення проводили на спектрофотометрі СФ-46). АОА (%) визначають за ступенем гальмування дефрагментації білка та обчислюють за формулою:

$$AOA = \frac{D_k - D_o}{D_k} \cdot 100\%$$

де:

D_k — оптична густина контрольного розчину;

D_o — оптична густина розчину, в який додавали досліджувані сполуки.

До осаду, що залишився після центрифугування, додають 1 мл 2.2 % розчину 2,4-динітрофенілгідразину (приготовленого на 7 % розчині кислоти хлористоводневої), інкубують протягом 1 год при температурі 37 °С, центрифугують 10 хв із частотою обертання 3000 об/хв. Осад промивають 3 мл етилацетату, розчиняють у 3 мл 50 % розчину сечовини, додають 1 краплю 7 % розчину кислоти хлористоводневої та розводять водою дистильованою 1:12. Визначають оптичну густина одержаного розчину за довжини хвилі 274 нм, 363 нм, використовуючи як компенсаційний розчин 0.5 М фосфатний буферний розчин. (Визначення проводили на спектрофотометрі СФ-46). АОА (%) визначали за гальмуванням утворення карбонільних (274 нм) і карбоксильних (363 нм) груп за вищенаведеною формулою.

При визначенні АОА за ступенем гальмування дефрагментації білка та за гальмуванням утворення карбонільних і карбоксильних груп як контрольний розчин використовували холостий розчин, як інтакт — розчин, одержаний без додавання до вихідного гомогенату 0.1 мл 2.8 % розчину заліза (II) сульфату, 0.1 мл 4 % розчину водню пероксиду.

Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних даних зі спонтанної ОМБ показав, що в гомогенаті відмічається достовірне підвищення рівня продуктів ВРО (Табл. 1). Так, рівень карбонільних та карбоксильних груп — основних маркерів ОМБ, які кількісно реагують із 2,4-динітрофенілгідразиним (2,4-ДНФГ), утворюючи при цьому 2,4-динітрофенілгідразони, був у 8 разів (λ = 274 нм) та у 3.3 рази (λ = 363 нм) вище у порівнянні з інтактом. Крім карбонільних та карбоксильних груп білка вивчався ступінь його дефрагментації (Табл. 2). Слід відмітити, що при ОМБ відбувається інтенсивне утворення низькомолекулярних компонентів у порівнянні з інтактом.

Таблиця 1

Антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіназоліну в умовах ініціювання ОМБ у гомогенаті мозку щурів у досліджах *in vitro* (за гальмуванням утворення карбонільних і карбоксильних груп)

Сполука	Карбонільні групи, (у.о./г тканини)	АОА, (%)	Карбоксильні групи, (у.о./г тканини)	АОА, (%)
інтакт	0.1 ± 0.001	–	0.20 ± 0.0005	–
контроль	0.80 ± 0.001	–	0.70 ± 0.001	–
1.1	0.60 ± 0.002*	25.00	0.53 ± 0.001*	24.29
1.2	0.55 ± 0.001*	31.25	0.56 ± 0.001*	20.00
1.3	0.56 ± 0.002*	30.00	0.45 ± 0.002*	35.71
1.4	0.6 ± 0.002*	25.00	0.60 ± 0.001*	14.29
1.5	0.54 ± 0.002*	32.50	0.54 ± 0.001*	22.86
1.6	0.50 ± 0.001*	37.50	0.54 ± 0.001*	22.86
1.7	0.40 ± 0.001*	50.00	0.50 ± 0.001*	28.57
1.8	0.62 ± 0.002*	22.50	0.68 ± 0.002*	2.86
1.9	0.56 ± 0.001*	30.00	0.54 ± 0.001*	22.86
1.10	0.54 ± 0.001*	32.50	0.51 ± 0.002*	27.14
інтакт	0.20 ± 0.001	–	0.30 ± 0,001	–
контроль	0.78 ± 0.001	–	0.68 ± 0,001	–
1.11	0.44 ± 0.001*	43.59	0.5 ± 0.001*	26.47
1.12	0.35 ± 0.001*	55.13	0.40 ± 0.001*	41.18
1.13	0.36 ± 0.001*	53.85	0.48 ± 0.001*	29.41
1.14	0.44 ± 0.001*	43.59	0.50 ± 0.001*	26.47
1.15	0.34 ± 0.001*	56.41	0.44 ± 0.024*	35.29
1.16	0.60 ± 0.001*	23.08	0.70 ± 0.001*	-2.94
1.17	0.38 ± 0.001*	51.28	0.40 ± 0.002*	41.18
інтакт	0.07 ± 0.0112	–	0.074 ± 0.004	–
контроль	0.54 ± 0.023	–	0.53 ± 0.020	–
1.18	0.32 ± 0.026*	40.74	0.33 ± 0.030*	37.74
1.19	0.51 ± 0.018	5.56	0.53 ± 0.018	0
1.20	0.30 ± 0.001*	44.44	0.29 ± 0.027*	45.28
інтакт	0.20 ± 0.001	–	0.30 ± 0.001	–
контроль	0.80 ± 0.001	–	0.70 ± 0.001	–
2.1	0.40 ± 0.001*	50.00	0.56 ± 0.001*	20.00
2.2	0.46 ± 0.001*	42.50	0.60 ± 0.001*	14.29
2.3	0.50 ± 0.001*	37.50	0.62 ± 0.001*	11.43
2.4	0.55 ± 0.001*	31.25	0.64 ± 0.001*	8.57
2.5	0.32 ± 0.001*	60.00	0.50 ± 0.001*	28.57
інтакт	0.06 ± 0.001	–	0.72 ± 0.0034	–
контроль	0.53 ± 0.014	–	0.55 ± 0.014	–
3.1	0.31 ± 0.018*	41.51	0.37 ± 0.095*	32.73
3.2	0.35 ± 0.040*	33.96	0.35 ± 0.120*	36.36
3.3	0.59 ± 0.018*	-11.32	0.69 ± 0.032*	-25.45
3.4	0.59 ± 0.016*	-11.32	0.68 ± 0.064*	-23.64

Примітка.

* – достовірно по відношенню до контролю (p ≤ 0.05).

Введення до гомогенату мозку щурів в умовах ОМБ похідних 4-гідразинохіназоліну призводить до достовірного зниження рівня 2,4-динітрофенілгідрозонів, що характеризує зменшення утворення карбонільних та карбоксильних груп (Табл. 1). Найбільше при-

гнічують утворення 2,4-динітрофенілгідрозонів 4-бензиліденгідразинохіназоліни (1.2, 1.3, 1.5-1.7, 1.9, 1.10, 1.11-1.17, 1.18, 1.20), які мають замісники з переважним індуктивним (бром, нітро-, карбоксигрупи) або переважним мезомерним ефектом (окси-, диметил-

Таблиця 2

Антиоксидантна активність похідних 4-гідразінохіназоліну в умовах ініціювання ОМБ у гомогенаті мозку щурів у дослідах *in vitro* (за ступенем гальмування дефрагментації білка)

Сполука	Ступінь дефрагментації білка					
	оптична густина ($\lambda = 254$ нм)	АОА (%)	оптична густина ($\lambda = 272$ нм)	АОА (%)	оптична густина ($\lambda = 280$ нм)	АОА (%)
інтакт	0.30 ± 0.001	–	0.03 ± 0.001		0.005 ± 0.001	–
контроль	2.0 ± 0.001	–	0.70 ± 0.001		0.45 ± 0.001	–
1.1	1.4 ± 0.01*	30.0	0.55 ± 0.002*	21.43	0.35 ± 0.002*	22.22
1.2	1.3 ± 0.02*	35.0	0.49 ± 0.001*	30.0	0.30 ± 0.002*	33.33
1.3	1.6 ± 0.01*	20.0	0.60 ± 0.002*	14.29	0.40 ± 0.002*	11.11
1.4	1.4 ± 0.01*	30.0	0.52 ± 0.001*	25.71	0.34 ± 0.001*	24.44
1.5	1.4 ± 0.001*	30.0	0.52 ± 0.001*	25.71	0.35 ± 0.001*	22.22
1.6	1.3 ± 0.01*	35.0	0.54 ± 0.001*	22.86	0.30 ± 0.001*	33.33
1.7	1.3 ± 0.03*	35.0	0.48 ± 0.002*	31.43	0.30 ± 0.001*	33.33
1.8	1.7 ± 0.01*	15.0	0.70 ± 0.001	0	0.45 ± 0.001	0
1.9	1.2 ± 0.01*	40.0	0.48 ± 0.001*	31.43	0.30 ± 0.001*	33.33
1.10	1.5 ± 0.01*	25.0	0.60 ± 0.002*	14.29	0.40 ± 0.04*	11.11
інтакт	0.30 ± 0.007	–	0.20 ± 0.001	–	0.20 ± 0.001	–
контроль	1.30 ± 0.001	–	0.60 ± 0.001	–	0.55 ± 0.001	–
1.11	1.23 ± 0.054*	5.38	0.64 ± 0.001*	6.67	0.48 ± 0.001*	12.73
1.12	1.32 ± 0.56	-1.54	0.40 ± 0.001*	33.33	0.34 ± 0.001*	38.18
1.13	1.46 ± 0.111*	-12.3	0.60 ± 0.001	0	0.44 ± 0.001*	20.0
1.14	1.34 ± 0.068	-3.08	0.60 ± 0.001	0	0.64 ± 0.001*	-16.36
1.15	1.00 ± 0.001*	23.08	0.50 ± 0.001*	16.67	0.35 ± 0.001*	36.36
1.16	1.00 ± 0.001*	23.08	0.60 ± 0.001	0	0.60 ± 0.001*	-9.09
1.17	1.20 ± 0.001*	7.69	0.60 ± 0.001	0	0.40 ± 0.011*	27.27
інтакт	0.54 ± 0.008	–	0.055 ± 0.01	–	0.034 ± 0.004	–
контроль	1.2 ± 0.26	–	0.93 ± 0.138	–	0.90 ± 0.111	–
1.18	0.92 ± 0.046	2.33	0.87 ± 0.018	6.45	0.82 ± 0.024*	8.89
1.19	0.92 ± 0.079	2.33	0.90 ± 0.030	3.23	0.85 ± 0.008*	5.56
1.20	0.90 ± 0.001*	25.0	0.90 ± 0.001	3.23	0.82 ± 0.064*	8.89
інтакт	0.30 ± 0.001	–	0.20 ± 0.001	–	0.20 ± 0.001	–
контроль	1.40 ± 0.001	–	0.72 ± 0.001	–	0.60 ± 0.001	–
2.1	0.77 ± 0.001*	45.0	0.60 ± 0.001*	16.67	0.44 ± 0.001*	26.67
2.2	1.00 ± 0.001*	28.57	0.64 ± 0.001*	11.11	0.50 ± 0.001*	16.67
2.3	1.0 ± 0.001*	28.57	0.70 ± 0.001*	2.78	0.50 ± 0.001*	16.67
2.4	0.96 ± 0.001*	31.43	0.70 ± 0.001*	2.78	0.48 ± 0.006*	20.0
2.5	0.64 ± 0.001*	54.29	0.60 ± 0.001*	16.67	0.32 ± 0.001*	46.67
інтакт	0.42 ± 0.021	–	0.61 ± 0.003	–	0.32 ± 0.0034	–
контроль	0.72 ± 0.031	–	0.35 ± 0.002	–	0.29 ± 0.0022	–
3.1	0.84 ± 0.040*	-16.7	0.21 ± 0.016*	40.0	0.18 ± 0.001*	37.93
3.2	0.39 ± 0.001*	45.83	0.27 ± 0.018*	22.86	0.16 ± 0.024*	44.83
3.3	0.89 ± 0.040*	-23.6	0.63 ± 0.014*	-80.0	0.53 ± 0.018*	-82.76
3.4	0.90 ± 0.001*	-25.0	0.61 ± 0.024*	-74.3	0.53 ± 0.048*	-82.76

Примітка.

* – достовірно по відношенню до контролю ($p \leq 0.05$).

аміно-, метокси-, карбоксиметоксигрупи) у бензиліденовій субституенті. Дані сполуки (1.1-1.20) крім того, що є ефективними інгібіторами пероксидації білка, також запобігають його деструкції та руйнуванню (Табл. 2).

Із Табл. 2 видно, що монозаміщені 4-бензиліденгідразінохіназоліни (1.1-1.10) більш ефективно пригнічують утворення низькомолекулярних компонентів у порівнянні з дизаміщеними (1.11-1.17). Слід відмітити, що на-

ведені ствердження цілком погоджуються з літературними даними [8, 13, 14], де обговорюється здатність АФК, а саме гідроксилрадикалу, атакувати бензолні кільця ароматичних сполук, утворюючи при цьому гідроксильовані сполуки, зокрема стеричні ізомери фенолів. Однак, говорити про роль замісників та співвідношення ізомерів ароматичного гідроксильовання у даних випадках не є достатньо обґрунтованим. По-перше, це може бути пов'язане з різною реакційною здатністю АФК по відношенню до сполук (1.1-1.20), які містять у бензиліденовій компоненті різноманітні замісники. По-друге, співвідношення орто-, мета- та параізомерів гідроксильованих фенолів, що утворюються в результаті такої взаємодії, може бути різним.

Цікавим є той факт, що всі 4-фенілетиліденгідразінохіназоліни (2.1-2.5) також виявляють значну антиоксидантну активність (АОА). Дані сполуки достовірно знижують рівень 2,4-динітрофенілгідразонів і ступінь дефрагментації білка гомогенату мозку щурів в умовах ініціювання ВРО (Табл. 1, Табл. 2). На нашу думку, це пов'язано з наявністю спряженої подвійної системи у молекулі, яка є ефективною «пасткою» АФК та вільних радикалів.

Менш ефективними сполуками є ряд похідних (хіназолін-4-іл-гідразоно)алкілкарбонових кислот, що виявляють іншу спрямованість АОА. Так, метилові ефіри 2-(хіназолін-4-іл-гідразоно)пропіонової кислоти (3.3) та 3-(хіназолін-4-іл-гідразоно)бутанової (3.4) кислоти збільшують рівень 2,4-динітрофенілгідразонів на 11.32 % та на 23.64 %-25.45 %, відповідно (Табл. 1). Крім того, сполуки 3.3 та 3.4 значно сприяють дефрагментації білка, збільшуючи при цьому вміст низькомолекулярних компонентів від 23.6 % до 82.76 % (Табл. 2).

Отже, проведені дослідження показали, що похідні 4-гідразінохіназоліну виявляють виражену АОА при ОМБ в умовах ініціювання ВРО *in vitro*. Дані сполуки запобігають дефрагментації білка і накопиченню продуктів окисної модифікації. Подібний механізм дії похідних 4-гідразінохіназоліну можна пояснити: по-перше, базуючися на попередніх дослідженнях, якими встановлено їх здатність інгібувати АФК у модельних системах *in vitro* [4, 6]. Можна припустити, що дані сполуки пригнічують ОМБ через інгібування супероксид-, гідроксидрадикалів, які утворюються в реакціях Фентона. По-дру-

ге, відновними властивостями бензил-(фенілетил)-іліденгідразонової групи у молекулі хіназоліну. Тобто, дані сполуки виявляють прямий інгібуючий вплив на ОМБ, що є предметом наших подальших досліджень за допомогою електрохімічних методів.

Подібне уявлення про одну із ланок антиоксидантної дії похідних 4-гідразінохіназоліну знайшло підтвердження при дослідженні нейропротективної та антиамнестичної активності в умовах гіпоксії та амнезії умовного рефлексу [1, 2]. В експериментах показано, що дані похідні, маючи високу антиоксидантну активність, виявляють значну нейропротективну та антиамнестичну дію, знижуючи явища когнітивного дефіциту та нормалізуючи неврологічний статус тварин.

Таким чином, слід відмітити, що ОМБ відіграє ключову роль у молекулярних механізмах окисного стресу і є пусковим механізмом окисної деструкції інших молекул. Вивчення цього процесу дозволить глибше зрозуміти роль окисного стресу в патогенезі ішемічних пошкоджень головного мозку та надасть змогу вивчити механізм церебропротективної дії похідних 4-гідразінохіназоліну за різних ішемічних патологій.

Висновки

1. Окисна модифікація білка (ОМБ) відіграє ключову роль у молекулярних механізмах окисного стресу і є пусковим механізмом окисної деструкції інших молекул.

2. Похідні 4-гідразінохіназоліну виявляють виражену АОА при ОМБ в умовах ініціювання ВРО *in vitro*, запобігаючи дефрагментації білка і накопиченню продуктів окисної модифікації.

3. Вивчення цього процесу дозволить глибше зрозуміти роль окисного стресу у патогенезі ішемічних пошкоджень головного мозку та надасть змогу вивчити механізм церебропротективної дії похідних 4-гідразінохіназоліну за різних ішемічних патологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коррекция экспериментальных нарушений когнитивных функций антиоксидантами производными 4-гидразинохиназолина / Сидорова И.В., Нестерова Н.А., Беленчев И.Ф. и др. // Biomedical and Biosocial Anthrology. - 2004. - № 3. - С. 113-115.
2. Нейропротективні ефекти 4-іліденгідразінохіназолінів в умовах моделювання судом та амнезії / Нестерова Н.О., Беленчев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. // Ліки. - 2004. - № 1-2. - С. 65-69.
3. Синтез та антиоксидантна активність 4-іліденгідразінохіназолінів / Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Карпенко О.В. та ін. // Фармацевтичний журнал. - 2004. - № 1. - С. 5-10.

4. Производные хиназолина – перспективные нейропротективные средства с антиоксидантным механизмом действия / Коваленко С.И., Беленичев И.Ф., Бухтиярова Н.В. // Запорожский медицинский журнал. - 2004. - Т. 2, № 1. - С. 9-15.
5. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / В.В. Дунаев, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2004. - № 1. – С. 7-14.
6. Формування комбінаторної бібліотеки хіназолін-4-ілгідразонів з антиоксидантною активністю / Нестерова Н.О., Коваленко С.И., Беленичев И.Ф. та ін. // Медична хімія. - 2004. - Т. 6, № 3. - С. 14-21.
7. Halliwell B., Auroma O. Molecular biology of free radicals in human diseases. - St. Lucia London: OICA Int, 1999. – 352 p.
8. Halliwell B. Free radicals biology medicine. - Oxford Press, 1999. – 248 p.
9. Heinecke J., Li W., Dityrosine a specific marker of oxidation, is synthesized by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide system of human neutrophils and macrophages // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol. 25, No. 11. - P. 4069-4079.
10. Ferrer I., Bianco R. Role of oxygen radicals in ischemia damage // Neuropathol. Appl. Neurobiol. - 2000. - Vol. 26, No. 5. - P. 237-242.
11. Flood R.A. Oxidative stress and neurodegenerative diseases // PSEBM. - 1999. - Vol. 222, No. 1. - P. 236-245.
12. Giulivi C., Davies V.J. Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobin by proteasome // J. Biol. Chem. - 1998. - Vol. 12, No. 11. - P. 8759-8762.
13. Witko-Sarsat V., Friedlander M. Advanced oxidation protein products as a novel markers of oxidative stress in ischemia // J. Neurochem. - 2000. - Vol. 22, No. 6. - P. 342-350.
14. Winter M.L. Free radical induced carbonyl content in protein // J. Biol. Chem. - 1997. - Vol. 22, No. 6. - P. 14446-14450.

Резюме

Сидорова И.В., Нестерова Н.А., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И.

Влияние производных 4-гидразинохиназолина на окислительную модификацию белка в условиях инициирования свободнорадикального окисления *in vitro*

Экспериментальными исследованиями подтверждено, что окислительная модификация белка (ОМБ) играет ключевую роль в молекулярных механизмах окислительного стресса и является пусковым механизмом окислительной деструкции других молекул. При этом отмечается достоверное повышение уровня продуктов свободнорадикального окисления (СРО) (карбонильных и карбоксильных групп) и интенсивное образование низкомолекулярных белковых компонентов. Производ-

ные 4-гидразинохиназолина проявляют выраженную антиоксидантную активность при ОМБ в условиях инициирования СРО *in vitro*, предотвращая дефрагментацию белка и накопление продуктов окислительной модификации. Изучение этого процесса позволит глубже понять роль окислительного стресса в патогенезе ишемических повреждений головного мозга и предоставит возможность изучить механизм церебропротективного действия производных 4-гидразинохиназолина при различных ишемических патологиях.

Summary

Sidorova I.V., Nesterova N.A., Belenichev I.F., Kovalenko S.I.

An influence of 4-hydrazinoquinazoline derivatives on oxidative modification of protein at conditions of initiation of free radical oxidation *in vitro*

It was confirmed by experimental studies that oxidative modification of protein plays main part in molecular mechanisms of oxidative stress and serves as starting mechanism of other molecules oxidative destruction. In addition certain increase of the level of free radical oxidation products (carbonyl and carboxyl groups) and intense formation of low-molecular protein components is presented. 4-hydrazinoquinazoline derivatives show distinct antioxidant activity at oxidative modification of protein on conditions of initiation of free radical oxidation *in vitro*, prevent protein defragmentation and cumulation of products of oxidative modification. The study of this process allows deeply understand the part of oxidative stress in pathogenesis of ischemic brain damages and affords an opportunity to study the mechanism of cerebroprotective action of 4-hydrazinoquinazoline derivatives at various ischemic pathologies.

Сидорова Ирина Володимирівна. Закінчила медичний факультет Запорізького державного медичного університету (1997). Асистент кафедри фармакології і медичної рецептури ЗДМУ.

Нестерова Наталія Олександрівна. Закінчила фармацевтичний факультет Запорізького державного медичного університету (1992). Аспірант кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Беленичев Ігор Федорович. Закінчив фармацевтичний факультет Запорізького державного медичного університету (1988). Д.б.н. (2003). Доцент (2003) кафедри фармакології і медичної рецептури ЗДМУ.

Коваленко Сергій Іванович. Закінчив фармацевтичний факультет Запорізького державного медичного університету (1985) Д.фарм.н. (2002). Професор кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.322:615.451:615.33

Дикий І.Л., Манський О.А., Філімонова Н.І., Домарьов А.П.
Національний фармацевтичний університет
Національний технічний університет «ХПІ»

Потенціюючий вплив радіаційного опромінювання на бактерицидну активність антибіотиків

Наведено результати спрямованого використання γ -опромінювання як фактора, що здатний суттєво підвищувати бактерицидні властивості стрептоміцину сульфату та бензилпеніциліну натрієвої солі з одночасним зниженням їхньої здатності щодо формування відповідних антибіотикорезистентних штамів.

Ураховуючи виражені селективні властивості антибіотиків перших поколінь, що здатні формувати лікарсько стійкі штами збудників інфекційних захворювань, основною вимогою для перспективних антимікробних препаратів є надання їм вибіркового або переважних антисептичних властивостей [1, 2, 7, 8]. Одночасно набутий досвід широкого клінічного використання сучасних антисептиків переконливо свідчить, що і по відношенню до них мікроорганізми, хоча уповільнено та обмежено, але закономірно формують певну стійкість [3, 4, 9]. Останнє принципово пов'язане з тим, що антимікробні препарати, поряд із мікробоцидними, мають також і мікробостатичні властивості [5]. Отже, актуальною є розробка заходів, що ведуть до нівелювання вихідних розбіжностей у рівнях мікробоцидних та мікробостатичних властивостей антибіотиків і антисептиків. Внаслідок цього слід очікувати зниження або зникнення селективного потенціалу антимікробних препаратів.

Метою даної статті є обґрунтування як такого заходу дозованого використання γ -опромінювання.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були зразки бензилпеніциліну натрієвої солі та стрептоміцину сульфату, що мають виражені селективні властивості щодо формування антибіотикорезистентних штамів.

Антимікробну активність зразків до та після γ -опромінювання досліджено по відношенню до набору референс-штамів *S. aureus* – АТСС 25923 та *E. coli* – АТСС 25922 методом дворазових серійних розведень у м'ясо-пептонному бульйоні. Статистичну обробку проводили із використанням коефіцієнта Стьюдента.

Встановлено, що розвиток лікарської стійкості мікроорганізмів залежить від хіміко-біологічних властивостей антибіотиків. При цьому виділяють «пеніциліновий» тип формування антибіотикорезистентності в умовах постійного використання вихідної субактивної концентрації антибіотика та «стрептоміциновий» — при використанні зростаючих концентрацій досліджуваних антибіотиків [6].

Джерелом γ -опромінювання обраний Co^{60} , що використаний у дозах 1 Гр, 2 Гр, 3 Гр, 4 Гр, 5 Гр, 7 Гр, 8 Гр, 10 Гр.

Результати та їх обговорення

Показано, що в інтервалі доз опромінювання 1-4 Гр зразки стрептоміцину сульфату та бензилпеніциліну натрієвої солі не змінювали органолептичних характеристик та вихідних рівнів бактеріостатичної активності по відношенню до тест-культур *S. aureus* і *E. coli*, а в дозах 5-10 Гр позитивні відхилення були статистично незначущими (Табл. 1).

Одночасно встановлено, що під впливом опромінювання на рівні 10 Гр зразки стрептоміцину сульфату та бензилпеніциліну натрієвої солі суттєво підвищують початкову бактерицидну здатність, яка за своїми рівнями сягає показників мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) випробовуваного антибіотика. Таким чином, проведені дослідження свідчать, що опромінювання Co^{60} на рівні 10 Гр виявляє позитивний ефект, який полягає у наданні опроміненим зразкам стрептоміцину сульфату переважних бактерицидних властивостей. Одержані результати показують, що дозоване γ -опромінювання може бути використане як фізичний фактор, принципово здатний надавати бактеріостатичним антибіотикам антисептичних властивостей за суттєвого зниження селективної здатності.

Таблиця 1

Дозозалежний вплив γ -опромінювання на специфічну активність антибіотиків, n = 6

Доза опромінювання, Гр	Антибіотик	<i>S.aureus</i>		<i>E.coli</i>	
		МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
контроль (комерційний зразок)	стрептоміцину сульфат	5.9 ± 1.4	12.6 ± 1.2	18.4 ± 2.2	27.8 ± 1.6
	бензилпеніциліну натрієва сіль	12.5 ± 1.6	18.5 ± 1.4	22.8 ± 2.7	37.6 ± 2.3
1	стрептоміцину сульфат	6.2 ± 1.6	13.5 ± 1.0	22.6 ± 1.8	30.5 ± 1.4
	бензилпеніциліну натрієва сіль	13.0 ± 1.2	20.5 ± 1.6	25.4 ± 1.6	35.8 ± 1.7
2	стрептоміцину сульфат	5.5 ± 0.9	11.8 ± 1.3	17.6 ± 1.5	28.4 ± 1.2
	бензилпеніциліну натрієва сіль	14.6 ± 1.2	22.5 ± 1.8	20.5 ± 1.3	36.4 ± 2.2
3	стрептоміцину сульфат	6.0 ± 1.4	13.7 ± 1.2	24.4 ± 1.5	26.8 ± 1.3
	бензилпеніциліну натрієва сіль	10.6 ± 1.0	19.7 ± 1.2	23.5 ± 1.2	35.6 ± 1.2
4	стрептоміцину сульфат	5.5 ± 0.8	10.6 ± 1.4	21.3 ± 1.2	33.8 ± 1.6
	бензилпеніциліну натрієва сіль	13.7 ± 1.3	17.6 ± 1.2	20.6 ± 1.5	32.7 ± 1.2
5	стрептоміцину сульфат	6.0 ± 1.3	9.5 ± 0.7	17.6 ± 0.6	25.4 ± 1.3
	бензилпеніциліну натрієва сіль	11.4 ± 0.8	16.7 ± 1.2	19.4 ± 0.8	30.4 ± 1.7
7	стрептоміцину сульфат	5.3 ± 0.5	8.5 ± 1.2	15.6 ± 1.2	20.5 ± 1.6
	бензилпеніциліну натрієва сіль	10.7 ± 0.8	17.5 ± 1.3	18.8 ± 1.4	28.6 ± 1.2
8	стрептоміцину сульфат	6.0 ± 1.3	(7.5 ± 0.6) [×]	16.2 ± 0.8	22.3 ± 1.5
	бензилпеніциліну натрієва сіль	(11.4 ± 1.2) [×]	(14.3 ± 1.5) [×]	20.5 ± 1.5	(25.3 ± 1.8) ^{**}
10	стрептоміцину сульфат	5.7 ± 0.6	(6.4 ± 0.8) ^{**}	19.7 ± 1.3	(20.6 ± 0.5) ^{**}
	бензилпеніциліну натрієва сіль	10.3 ± 1.2	(12.5 ± 0.6) ^{**}	21.3 ± 1.4	(22.5 ± 1.3) ^{**}

Примітки:

МІК — мінімальна інгібуюча концентрація;

МБК — мінімальна бактерицидна концентрація;

* — результати достовірні по відношенню до контролю, p ≤ 0.05;

× — кількісні розбіжності у значеннях МІК і МБК не достовірні;

± — розбіг між мінімальним і максимальним значеннями.

Для експериментальної перевірки даного припущення було доцільним у порівняльному співставленні простежити зміну селективних властивостей антибіотиків до і після опромінювання. Як було зазначено вище, механізми антибіотикорезистентності умовно підрозділяються на «пеніциліновий» тип, що досягається в умовах культивуаційного контакту тест-мікробів із постійною субактивною концентрацією відповідного препарату, та «стрептоміциновий» тип, що відрізняється ефективним набуттям антибіотикорезистентності в умовах послідовного збільшення субактивної концентрації антибіотика.

Безперервне послідовне культивування тест-мікробів у присутності комерційного та опроміненого зразків бензилпеніциліну натрієвої солі проводили по відношенню до *S.aureus* у дозі 12.5 мкг/мл та *E.coli* в дозі 22.8 мкг/мл. При використанні комерційного та опроміненого зразків стрептоміцину сульфату його вихідна субактивна концентрація по відношенню до *S.aureus* становила 3.5 мкг/мл, по відношенню до *E.coli* —

10.0 мкг/мл. У подальшому, із набуттям стрептоміциностійкості, відповідно збільшувалася субактивна концентрація комерційного та опроміненого зразків стрептоміцину сульфату. Загальний цикл спрямованого селективного культивування становив 25 послідовних пасажів.

Порівняння селективного потенціалу комерційного та опроміненого зразків бензилпеніциліну натрієвої солі та стрептоміцину сульфату проведено шляхом безперервного послідовного культивування референтних тест-штамів *S.aureus* та *E.coli* у присутності субактивних доз відповідного антибіотика.

Результати проведених досліджень наведені в Табл. 2, із якої видно, що комерційні зразки бензилпеніциліну натрієвої солі відрізнялися вираженою селективною здатністю, забезпечуючи на рівні 25-го остаточного висівання зростання вихідної стійкості *S.aureus* до бензилпеніциліну натрієвої солі у 5.8 разів, *E.coli* — у 4.5 рази. Одночасно в аналогічних умовах селекціювання опромінений зразок бензилпеніциліну натрієвої солі забез-

Таблиця 2

Порівняльна оцінка селективної здатності комерційних та опромінених зразків бензилпеніциліну натрієвої солі та стрептоміцину сульфату

№ пасажу		Антибактеріальна активність, мкг/мл			
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
		комерційний зразок	опромінений зразок	комерційний зразок	опромінений зразок
контроль (комерційний зразок)	бензилпеніциліну натрієва сіль	12.5 ± 0.6	11.8 ± 0.8	22.8 ± 2.7	21.5 ± 2.6
контроль (комерційний зразок)	стрептоміцину сульфат	5.9 ± 1.4	7.2 ± 1.1	18.4 ± 2.2	19.9 ± 1.8
5	бензилпеніциліну натрієва сіль	13.9 ± 1.6	10.6 ± 1.2	26.3 ± 2.9	20.9 ± 1.8
5	стрептоміцину сульфат	8.2 ± 1.9	7.6 ± 0.9	20.5 ± 1.9	21.0 ± 1.4
10	бензилпеніциліну натрієва сіль	25.2 ± 2.6*	12.3 ± 1.6	47.3 ± 4.2*	22.4 ± 2.3
10	стрептоміцину сульфат	18.1 ± 2.2*	8.2 ± 1.2	45.1 ± 3.6*	23.7 ± 2.6
15	бензилпеніциліну натрієва сіль	40.3 ± 5.2*	16.8 ± 2.2	66.2 ± 7.8*	26.8 ± 2.9
15	стрептоміцину сульфат	25.3 ± 1.6*	10.5 ± 1.5	58.5 ± 4.6*	27.8 ± 1.9
20	бензилпеніциліну натрієва сіль	48.4 ± 5.3*	20.7 ± 1.8*	86.1 ± 7.9*	30.4 ± 2.2*
20	стрептоміцину сульфат	35.4 ± 4.2*	13.6 ± 1.6	70.2 ± 8.4*	34.2 ± 2.8*
25	бензилпеніциліну натрієва сіль	72.6 ± 8.9*	26.3 ± 2.5*	103.2 ± 8.8*	38.7 ± 3.1*
25	стрептоміцину сульфат	49.5 ± 7.7*	16.6 ± 1.9*	91.2 ± 10.2	42.4 ± 4.1*
кратність	бензилпеніциліну натрієва сіль	5.8	2.2	4.5	1.8
кратність	стрептоміцину сульфат	8.4	2,3	4.9	2.1

Примітка.

* — результати достовірні по відношенню до контролю, $p \leq 0.05$.

печив підвищення вихідної стійкості *S. aureus* лише у 2.2 рази, *E. coli* — в 1.8 рази. Тобто, під впливом проведеного опромінювання досліджуваній зразок бензилпеніциліну натрієвої солі знизив вихідну селективну здатність по відношенню до *S. aureus* у 2.6 рази, по відношенню до *E. coli* — у 2.5 рази.

Аналогічна тенденція простежена і для опромінених зразків стрептоміцину сульфату. Так, внаслідок проведеного селективного культивування у присутності комерційного зразка стрептоміцину сульфату референтна культура *S. aureus* підвищила свою вихідну стійкість до цього антибіотика у 8.4 разів, до *E. coli* — у 4.9 рази (Табл. 2).

На протилежність цьому спрямоване селективне культивування *S. aureus* у присутності субактивної концентрації опроміненого зразка стрептоміцину сульфату забезпечило зростання стрептоміциностійкості у 2.3 рази, *E. coli* — у 2.1 рази.

Таким чином, по відношенню до стрептоміцину сульфату також підтверджений антиселективний вплив проведеного γ -опромінювання. По відношенню до *S. aureus* антиселективний ефект γ -опромінювання виявився у порівняльному співставленні з комерційним

зразком стрептоміцину сульфату зниженим у 3.6 рази, по відношенню до *E. coli* — у 2.3 рази. Представлені результати свідчать про доцільність використання дозованого γ -опромінювання для підвищення бактерицидних властивостей антибіотиків та зниження їхнього селективного потенціалу щодо формування антибіотикорезистентних варіантів *S. aureus* та *E. coli*.

Висновки

1. Встановлено, що дозоване γ -опромінювання Co^{60} на рівні 10 Гр не змінює органолептичних і фізико-хімічних характеристик стрептоміцину сульфату і бензилпеніциліну натрієвої солі та не супроводжується залишковою радіоактивністю опромінених зразків.

2. Під впливом дозованого γ -опромінювання зразки бензилпеніциліну натрієвої солі та стрептоміцину сульфату суттєво підвищують вихідні бактерицидні властивості та суттєво знижують притаманний їм селективний потенціал у формуванні відповідних лікарсько стійких штамів *S. aureus* та *E. coli*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидоренко С.В. Перспективи в області створення препаратів для лікування інфекцій, викликаємих грамполо-

- жительными микроорганизмами // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - № 10. - С. 3-4.
2. Давыдова В.А., Карачурина Л.Т., Исмагилова З.Ф., Трорынина Ю.Г. Повышение эффективности антибиотикотерапии производными пириимидина при репаративной регенерации кожи у крыс // Там же. - 1997. - № 3. - С. 19-21.
3. Васина Т.А. Комбинированная антибиотикотерапия — один из путей повышения эффективности антибиотиков // Там же. - 1998. - № 5. - С. 42-43.
4. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Сколовский В.Т. и др. Внутрибольничные инфекции — актуальная проблема здравоохранения // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1999. - № 2. - С. 22-25.
5. Меньшиков Д.Д., Лазарева Е. Б., Попова Т.С. и др. Антимикробные свойства пектинов и их влияние на активность антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия. - 1997. - № 12. - С. 10-15.
6. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
7. L-658,310 - new injectable cephalosporin II. *In vitro* and *in vivo* interaction between L-658,310 and various aminoglycosides or ciprofloxacin versus clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* / M.E. Valiant, E.C. Gilfillan, B.A. Pelak et al. // Antibiot. - 1989. - Vol. 42, No. 5. — P. 807-814.
8. Karlowsky James A., Zelenitsky Sheryl A., Zhanel George G. Aminoglycoside adaptive resistance // Pharmacotherapy. - 1997. - Vol. 17, No. 3. — P. 549-555.
9. Watanabe Masoto, Mitsuhashi Sasumu. Imipenem resistance between imipenem and other β -lactam antibiotics // Chemotherapy. - 1991. - Vol. 39, No. 11. - P. 1014-1019.

Резюме

Дикий И.Л., Манский А.А., Филимонова Н.И., Домарев А.П.

Потенцирующее влияние радиационного облучения на бактерицидную активность антибиотиков

Приведены результаты направленного использования γ -облучения как фактора, способного существенно

повысить бактерицидные свойства стрептомицина сульфата и бензилпенициллина натриевой соли с одновременным снижением их способности к формированию соответствующих антибиотикорезистентных штаммов.

Summary

Dikiy I.L., Manskiy A.A., Filimonova N.I., Domaryov A.P.

The potentiative influence of radiative irradiation on antibiotics bactericidal activity

Results of directional use of gamma irradiation as a factor that can essentially increase the bactericidal activity of streptomycin sulfate and benzylpenicillin sodium with simultaneous decrease of their capacity to form the appropriate antibiotic — resistant strains were given.

Дикий Игор Леонігович (н. 1940). Закінчив Харківський державний медичний університет. Д.мед.н. Професор. Зав. кафедрою мікробіології Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Манський Олександр Анатолійович (н. 1976). Закінчив Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут». Асистент кафедри біотехнології НФаУ.

Філімонова Наталя Ігорівна. Закінчила Харківський державний медичний університет. Д.мед.н. Доцент кафедри мікробіології НФаУ.

Домарьов Анатолій Павлович. Закінчив Харківський державний університет. К.т.н. Доцент кафедри біотехнології та аналітичної хімії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».

УДК: 615.276:615.01.

Яковлева Л.В., Эль Дилати Камаль Туфик
 Национальный фармацевтический университет

Изучение эффективности геля аналбена при экспериментальном адьювантном артрите у крыс

Изучена эффективность 2.5 % геля аналбена на модели адьювантного артрита у крыс в сравнении с 1 % гелем диклофенака натрия. Эффективность 2.5 % геля аналбена на модели адьювантного артрита у крыс соответствует эффекту препарата сравнения — 1 % геля диклофенака натрия. Гель аналбена в большей мере, чем гель диклофенака натрия, предупреждает разрушение суставного хряща.

Ревматоидным артритом (РА) страдает около 1 % населения всего мира, а экономические потери от РА сопоставимы с затратами, связанными с ишемической болезнью сердца. Фармакотерапия РА остается одной из наиболее сложных проблем как медицины, так и фармации [6, 10, 13]. В комплексной терапии в качестве противоревматических средств широко используются нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП) [5, 6]. Течение РА требует длительного применения НПВП, что может привести к развитию типичных для этой группы лекарственных средств осложнений. Несмотря на все более частое использование НПВП нового поколения (селективных ингибиторов ЦОГ-2), что существенно позволяет снизить проявление побочных эффектов со стороны

желудочно-кишечного тракта, применение неселективных НПВП, как значительно более дешевых и доступных, остается актуальным. Это может привести к целому ряду побочных эффектов: гастропатий, гепатитов, нефропатий и др. Одним из возможных путей предупреждения развития побочных эффектов НПВП, наряду с использованием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), является применение смешанных ингибиторов ЦОГ-1/ЦОГ-2 в виде лекарственных форм для местной терапии. Такой подход позволяет уменьшить выраженность воспалительной реакции, отечность околосуставных тканей и боль при практическом отсутствии системных побочных эффектов [5, 6, 11]. В связи с этим актуальным является создание эффективных лекарственных форм НПВП для местного применения.

Учитывая противовоспалительное, анальгетическое действие и эффективность нового отечественного НПВП - анальбена при РА в доклинических и клинических исследованиях [1, 11], целесообразным явилось создание и изучение специфической активности формы для местного применения на его основе.

Целью наших исследований явилось изучение эффективности разработанного 2.5 % геля анальбена при экспериментальном адьювантном артрите у крыс в сравнении с 1 % гелем диклофенака натрия.

Материалы и методы

Ревматоидный артрит у крыс вызывали субплантарным введением 0.1 мл адьюванта Фрейнда, содержащего в 1 мл 4.6 мг ослабленных микробных тел [2]. Исследования проводили по схеме А.И. Венгеровского и А.С. Саратикова в течение 22 сут [9]. В эксперименте использовали три группы по 8 животных в каждой. Первая группа животных — контрольная патология. Животным второй группы в лапу втирали 2.5 % гель анальбена. Животных третьей группы лечили препаратом сравнения — 1 % гелем диклофенака натрия (ОАО «ФК «Здоровье»).

Противовоспалительную активность препарата оценивали по его способности уменьшать отек конечностей у подопытных животных по сравнению с контрольными [5, 6].

Резорбтивное действие изучаемых препаратов и интенсивность общей воспалительной реакции оценивали по показателю общего количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [8] и активности щелоч-

ной фосфатазы в сыворотке крови [7]. Способность препаратов предотвращать деструктивные изменения соединительной ткани в пораженных суставах оценивали по количеству оксипролина в моче [3]. Проводили макроскопическое и микроскопическое исследование голеностопных суставов.

Результаты и их обсуждение

После субплантарного введения адьюванта Фрейнда у всех крыс наблюдалась местная воспалительная реакция: быстрое развитие гиперемии и отека пораженной конечности. Максимальный отек развивался на 5-7 сут с начала эксперимента. В группе контрольной патологии объем лап к этому времени увеличился по сравнению с исходным в 2 раза. На 9-11 сут после инъекции адьюванта в контрольной группе животных наблюдалось уменьшение симптомов острого воспаления. На 13-15 сут у большинства контрольных животных появились признаки генерализованного артрита, что проявлялось поражением парной лапы и хвоста, а также наблюдалось повторное усиление явлений экссудации (Табл. 2).

Развитие патологии сопровождалось лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов, уровня общего белка и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (Табл. 1). Динамика изучаемых показателей крови коррелировала с динамикой развития отека — как проявлением местной воспалительной реакции.

Количественный анализ процесса экскреции аминокислоты оксипролина с мочой у экспериментальных животных дал возможность судить о структурных изменениях соединительной ткани при экспериментальном ревматоидном артрите. Содержание оксипролина в моче тесно связано с состоянием обмена коллагена. Оксипролин специфичен для коллагена и его выделение из организма свидетельствует об интенсивности деструктивных процессов в соединительной ткани.

Динамика экскреции оксипролина в группе контрольной патологии свидетельствует о возрастании деструктивных процессов соединительной ткани, что подтверждается и данными гистологических исследований.

Макроскопические исследования голеностопных суставов крыс контрольной патологии свидетельствовали об отечности сустава. При вскрытии обнаруживались деструктивные массы. Суставной хрящ матовый, отмечены очаги эрозии и разрушения. Суставная

Таблица 1

Влияние изучаемых препаратов на динамику показателей крови крыс с адьювантным артритом (АА)

Показатели	Группа животных			
	исходные данные	Группа животных с АА	Группа животных с АА + 2.5 % гель аналбена	Группа животных с АА + 1 % гель диклофенака натрия
общее количество лейкоцитов × 10 ⁹ /л	исходные данные	10.98 ± 1.44	10.58 ± 1.47	10.78 ± 1.78
	12 сут	26.50 ± 1.73	21.70 ± 2.34	22.20 ± 2.43
	22 сут	24.04 ± 2.54*	17.25 ± 1.74*/**	16.94 ± 3.03*/**
СОЭ, мм/ч	исходные данные	4.20 ± 0.37	4.25 ± 0,93	4.20 ± 0.37
	12 сут	12.0 ± 1.15*	6.50 ± 0.48*/**	5.33 ± 0.67**
	22 день	8.80 ± 1.62*	3.40 ± 0.51**	3.20 ± 0.73**
общий белок, г/л	исходные данные	77.52 ± 7.37	73.61 ± 6.96	73.61 ± 6.96
	22 сут	111.32 ± 1.75*	100.15 ± 1.70*/**	90.88 ± 0.65*/**
щелочная фосфатаза, мккат/л	исходные данные	1.02 ± 0.06	1.08 ± 0.06	1.0 ± 0.07
	22 сут	4.81 ± 0.41*	2.81 ± 0.35*/**	2.24 ± 0.31*/**

* — различия достоверны по отношению к исходным данным, p ≤ 0.05;

** — различия достоверны по отношению к данным контрольной патологии, p ≤ 0.05.

Таблица 2

Антиэкссудативная активность (А) геля аналбена и геля диклофенака натрия на модели адьювантного артрита у крыс

Сроки исследования (сут.)	Контрольная патология		Гель аналбена, 2.5 %		Гель диклофенака натрия, 1 %	
	Величина отека, усл. ед.	Величина отека, усл. ед.	А, %	Величина отека, усл. ед.	А, %	Величина отека, усл. ед.
1	29.2 ± 1.3	26.0 ± 1.4		24.25 ± 1.53*		
3	34.7 ± 1.2	25.89 ± 1.10*	25	26.00 ± 2.35*	25	
5	36.9 ± 2.40	28.33 ± 0.91*	23	28.50 ± 1.44*	21	
7	36.0 ± 1.6	27.33 ± 1.55*	24	25.50 ± 1.32*	29	
9	29.6 ± 1.4	22.89 ± 1.34*	23	23.71 ± 1.46*	20	
11	29.6 ± 0.86	21.78 ± 1.56*	25	22.71 ± 3.14*	18	
13	31.0 ± 1.3	24.67 ± 1.56*	20	22.43 ± 2.08*	28	
15	32.6 ± 0.69	22.78 ± 3.35*	33	24.14 ± 3.16	26	
17	33.4 ± 1.3	22.00 ± 0.55*	32	22.30 ± 3.48*	33	
19	33.3 ± 4.56	21.00 ± 4.24*	37	21.30 ± 3.16*	36	
22	35.6 ± 5.45	22.37 ± 1.88*	37	21.83 ± 3.23*	39	

* — различия достоверны по отношению к данным контрольной патологии, p ≤ 0.05.

капсула отечная, утолщена и гиперемирована. Периартикулярные ткани отечны. Гистологические исследования голеностопных суставов и периартикулярных тканей у всех крыс контрольной патологии свидетельствовали о развитии артрита и соответствовали морфологической картине артрита с выраженным синовитом, начальными эрозивными проявлениями развития деструкции костной ткани, обширными периваскулярными инфильтратами. Были выявлены очаги лимфо-макрофагальной инфильтрации, которые располагались на всем протяжении синовиальной мембраны. В фиброзном слое капсулы грануляционная ткань занимала значительное место. Наряду с локальными очагами

лимфо-макрофагальной инфильтрации наблюдались и диффузные лимфоидные инфильтраты.

На большинстве микропрепаратов в краевых отделах суставного хряща на границе с синовиальной тканью наблюдалось четко выраженное формирование паннуса, практически полностью занимающего просвет сустава.

В субхондриальной костной ткани преобладали процессы остеокластической резорбции костных трабекул и их лизис.

В течение всего эксперимента антиэкссудативная активность геля аналбена была достоверно значимой и колебалась в пределах от 20 % до 37 % (Табл. 2). С переходом воспа-

Таблица 3

Динамика экскреции оксипролина у крыс с адьювантным артритом (АА) под влиянием изучаемых препаратов

Сроки исследования	Группа животных	Группа животных с АА	Группа животных с АА + 2.5 % гель аналбена	Группа животных с АА + 1 % гель диклофенака натрия
		Количество оксипролина в моче, мкг/г массы тела животного в сутки		
исходные данные		0.56 ± 0.02		
12 сут.		1.14 ± 0.15*	0.75 ± 0.02**	0.76 ± 0.05**
22 сут.		1.27 ± 0.07*	0.65 ± 0.07**	0.79 ± 0.06*/**

* — различия достоверны по отношению к исходным данным, $p \leq 0.05$;

** — различия достоверны по отношению к данным контрольной патологии, $p \leq 0.05$.

ления в хроническую стадию (с 13 сут) ингибирование экссудации гелем аналбена возросло до 37 %. Гель аналбена по противовоспалительному эффекту не уступал действию препарата сравнения — геля диклофенака натрия.

В результате локального лечения 2.5 % гелем аналбена и препаратом сравнения наблюдалось уменьшение и общей воспалительной реакции организма леченных животных по сравнению с животными группы контрольной патологии. Так, под действием препаратов отмечалось уменьшение выраженности лейкоцитоза, снижение СОЭ, уровня общего белка в крови и показателя интенсивности воспалительного процесса — активности щелочной фосфатазы. По сравнению с группой контрольной патологии динамика изучаемых показателей под влиянием геля аналбена и геля диклофенака натрия имела более благоприятную тенденцию (Табл. 2).

В группе животных, леченных гелем аналбена, имело место снижение экскреции оксипролина, а, следовательно, проявлялись лишь незначительные нарушения соединительной ткани, что подтверждается гистологическими исследованиями голеностопных суставов крыс. В отличие от геля диклофенака натрия, под воздействием геля аналбена на 22 сут эксперимента экскреция оксипролина была на уровне исходных данных (Табл. 3).

Макроскопические исследования голеностопных суставов животных, леченных гелем аналбена, свидетельствовали об уменьшении отека сустава по сравнению с животными группы контрольной патологии. На вскрытии сустава — просвет чистый. Синовиальная мембрана отечна и гиперплазирована преимущественно в краевых отделах, участками гиперемирована. Суставной хрящ в основном

сохраняет блеск. Мышечная ткань в области сустава умеренно отечна.

При микроскопическом исследовании суставов крыс, леченных гелем аналбена, установлены следующие преимущества по сравнению с группой контрольной патологии: сохранение неповрежденной поверхности суставного хряща; отсутствие паннуса; уменьшение разрастания грануляционной ткани; отсутствие деструкции компактного слоя кости.

Микроскопическая картина сустава животных, леченных гелем диклофенака натрия, в целом соответствовала микроскопической картине тканей у крыс, леченных гелем аналбена. Однако гель аналбена оказывал более существенное влияние на сохранение хрящевой ткани.

Таким образом, 2.5 % гель аналбена на модели адьювантного артрита у крыс уменьшает выраженность местной воспалительной реакции - отека лап, а также снижает проявление общего воспалительного процесса, уменьшая уровень лейкоцитоза, СОЭ, активности щелочной фосфатазы, снижает экскрецию оксипролина с мочой, предупреждает развитие паннуса и сохраняет суставной хрящ.

Выводы

1. Эффективность 2.5 % геля аналбена на модели адьювантного артрита у крыс соответствует эффекту препарата сравнения — 1 % геля диклофенака натрия.

2. В отличие от геля диклофенака натрия гель аналбена препятствует разрушению соединительной ткани в суставе в процессе иммунного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безугла Н.П. Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування нового ненаркотичного анальгетика аналбена для лікування ревматоїдного артриту та деформуючого остеоартрозу. Автореф. дис. ... к.м.н. — Київ, 2002. - 16 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України Стефанова О.В. - Київ, 2001. - 528 с.
3. Дьячкова А.А. К определению оксипролина в моче // Лабораторное дело. - 1979. - № 9. - С. 532.
4. Зупанець І.А., Дедух Н.В., Безугла Н.П. Вивчення впливу анальбену на метаболізм суглобового хряща при моделюванні порушень у суглобі // Клінічна фармація. - 2001. - Т. 5, № 2. - С. 56-59.
5. Зупанець І.А., Попов С.Б., Бездетко Н.В. и др. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 31-34.
6. Коваленко В.Н., Ангелуца П.А., Викторов А.П. Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. - К., 1995. - 504 с.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь, 1982. - 366 с.
8. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Прищеп Т.П. Адьювантная болезнь. - 1983. - Томск: Изд-во Томского ун-та. - 103 с.
9. Шуба Н.М. Ранній ревматоїдний артрит: клініко-патологічні аспекти // Мистецтво лікування. - 2004. - № 3. - С. 12-15.
10. Шуба Н.М. Оценка локальной терапии фастум гелем у больных ревматоидным артритом и остеопорозом // Фармакологічний вісник. - 1999. - № 2. - С. 43 - 44.
11. Яковлева Л.В., Невзоров В.П., Карпенко О.Я., Шаповал О.М. Вивчення впливу нового протизапального засобу анальбену на протікання хронічного аутоімунного запалення // Вісник фармації. - 1995. - № 3-4. - С. 81-85.
12. Ozava M., Okaue M. // J. Nihon Univ. Sch. Dent. - 1996. - Vol. 38, No. 1. - P. 1-10.
13. Simon L.S. Management of osteoarthritis: perspectives on the American College of Rheumatology guidelines // New standards in Arthritis Care. - 1996. - Vol. 5, No. 2. - P. 2-5.

УДК: 615.076.9:615.2.212.3:615.276

Герасимова О.О., Яковлева Л.В., Шаповал О.М.
Національний фармацевтичний університет

Порівняльний аналіз антиексудативної дії нового препарату анальбену та нестероїдних протизапальних засобів різних поколінь

В результаті проведених досліджень встановлено, що в механізмі протизапальної дії анальбену-ретард та селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму має місце інгібування медіаторів запалення: гістаміну, серотоніну, кінініну та простагландинів (ПГ). Вольтарен-рапід – неселективний, немісулід – селективний інгібітор ЦОГ-2 сильніше за новий препарат пригнічують біосинтез ПГ, що може бути причиною розвитку побічних ефектів. Специфічний інгібітор ЦОГ-2, на відміну від анальбену-ретард й інших випробовуваних препаратів, має менш тривалий антиексудативний ефект та не чинить впливу на вивільнення гістаміну та серотоніну.

Зважаючи на світову тенденцію до зростання тривалості життя, кількість людей, які підлягатимуть НПЗЗ-терапії, буде збільшуватися в міру старіння популяції та природного збільшення розповсюженості уражень опорно-рухового апарату [16, 17]. На сьогодні існує значний арсенал сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) різних поколінь: неселективних та селективних

Резюме

Яковлева Л.В., Ель Ділаті Камаль Туфік

Вивчення ефективності гелю анальбену в умовах експериментального ад'ювантного артриту у щурів

Вивчено ефективність 2.5 % гелю анальбену на моделі ад'ювантного артриту у щурів у порівнянні з 1 % гелем диклофенаку натрію. Ефективність 2.5 % гелю анальбену на моделі ад'ювантного артриту у щурів відповідає ефекту препарату порівняння — 1 % гелю диклофенаку натрію. На відміну від 1 % гелю диклофенаку натрію, гель анальбену в більшій мірі запобігає деструкції суглобового хряща.

Summary

Yakovleva L.V., El Dilati Kamal Toufik

Study of Analben gel effectiveness on experimental adjuvant-introduced arthritis in rats

The effectiveness of Analben, 2.5 % gel, at adjuvant-introduced arthritis model in rats compared with diclofenac sodium, 1 % gel, was studied. The effectiveness of Analben, 2.5 % gel on adjuvant-introduced arthritis model in rats conforms to the effect of reference preparation. Analben gel prevents the decay of articular cartilage to a greater extent than diclofenac sodium gel.

Яковлева Лариса Васильевна. Закончила Харьковский фармацевтический институт (1973). Д.фарм.н. (1991). Профессор (1992). Зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ) НФаУ.

Эль Дилати Камаль Туфик. Закончил Харьковскую фармацевтическую академию (2001). Аспирант ЦНИЛ НФаУ.

інгібіторів ЦОГ-2, який нараховує близько 20 оригінальних препаратів. Але найновіші препарати — інгібітори ЦОГ-2, хоч і є на фармацевтичному ринку України, через високу ціну недоступні для широкого кола споживачів. Тому в українській медичній практиці спостерігається широке використання традиційних НПЗЗ та обмежене — найновіших, що не забезпечує ефективного та безпечного ліку-

вання. Останнє обумовлено розвитком специфічних, пов'язаних із механізмом дії, побічних ефектів як при застосуванні традиційних, так і при застосуванні селективних інгібіторів ЦОГ-2. Установлено, що на фоні лікування ЦОГ-2 інгібіторами, як і при застосуванні неселективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2, спостерігаються периферичні набряки, пов'язані із пригніченням клубочкової фільтрації та затримкою солей, симптоми диспепсії, гепатотоксичної дії та навіть тяжких гастроентерологічних побічних ефектів. Розвиток небажаних ефектів НПЗЗ часто має дозозалежний характер. Для більшості препаратів цього класу простежується тенденція до підсилення протизапальних властивостей у разі призначення більш високих доз та до більш виразних анальгетичних – при призначенні низьких доз. У цілому НПЗЗ передостаннього та останнього покоління виявляють близьку ефективність, але суттєво відрізняються за токсичністю. Зараз основна увага приділяється створенню та використанню не стільки більш ефективних, скільки нешкідливих НПЗЗ.

Вченими НФаУ створений та фармакологічно вивчений новий вітчизняний високо-ефективний НПЗЗ – анальбен, який є похідним бензойної кислоти. В експериментальних дослідженнях установлено, що анальбен виявляє виражені анальгетичні, протизапальні, жарознижувальні та гепатопротекторні властивості, малотоксичний, не викликає алергізуючої та ульцерогенної дії [4, 6, 8, 9, 10]. За результатами двох фаз клінічних випробувань таблетки «Анальбен», 0,001 г є ефективним та безпечним засобом для комплексного лікування дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату, реактивного поліартриту, ревматизму, обмінного артриту, коксоартрозу, хвороби Бехтерева, спонділоартрозу поперекового відділу хребта, болювого синдрому, радикуліту та остеохондрозу [7]. Але анальбен швидко виводиться з організму: період його напівелімінації складає 1.45 год, відповідно до чого препарат призначався по 4-5 прийомів на добу [5, 7].

Зважаючи на вищевикладене, вченими НФаУ була створена пролонгована лікарська форма анальбен-ретард, яка дозволить знизити кратність прийому нового препарату до 1-2 разів на добу.

Метою даної роботи є вивчення впливу на перебіг ексудативного запалення нового препарату «Анальбен-ретард» у порівнянні із засобами пролонгованої дії вольтареном-рапід -

неселективним інгібітором ЦОГ-1/ЦОГ-2 та «золотим стандартом» НПЗЗ за ефективністю та нешкідливістю [12, 16, 19, 20], мелоксикамом та німесулідом - селективними інгібіторами ЦОГ-2 [14, 17, 18] і целебрексом – специфічним інгібітором ЦОГ-2 [13, 15]. Останні три препарати є найсучаснішими із групи НПЗЗ на світовому фармацевтичному ринку.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети антиексудативну дію досліджуваних препаратів вивчали на моделі карагенінового набряку стопи у щурів [1].

Досліди проводили на 5 групах білих щурів масою 180-200 г, по 6 тварин у групі. Набряк викликали субплантарним уведенням 0.1 мл 1 % розчину карагеніну [1]. Досліджувані препарати вводили інтрагастрально за одну годину до ін'єкції карагеніну в дозах: анальбен-ретард – 5.0 мг/кг, вольтарен – 8.0 мг/кг, мелоксикам – 1 мг/кг, німесулід – 12 мг/кг, целебрекс – 12 мг/кг. Доза анальбену-ретард 5.0 мг/кг обрана емпірично (умовнотерапевтична доза субстанції анальбену складає 1.0 мг/кг, враховуючи повільне вивільнення анальбену з лікарської форми, його доза була збільшена для досягнення ефекту) [4]. Вольтарен вивчали у дозі 8.0 мг/кг = $E_{D_{50}}$ на цій моделі [1, 4]. Дози інших препаратів порівняння були перераховані з добової дози для людини на дозу для тварин із використанням константи біологічної активності за Ю.П. Риболовцевим [3]. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість розчинника. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1 год, 2 год, 3 год, 4 год, 5 год, 6 год і 24 год за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським [1]. Антиексудативну активність речовин визначали за здатністю зменшувати набряки у дослідних тварин у порівнянні з контрольними, у відсотках. Результати дослідження представлені у Таблиці та на Рисунку.

Усіх дослідних тварини утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при температурі (19-24) °С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі «день-ніч», у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні. Дослідження проведені із дотриманням правил гуманного поводження із тваринами згідно з Директивою Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовують-

ся для експериментальних та інших наукових цілей [2].

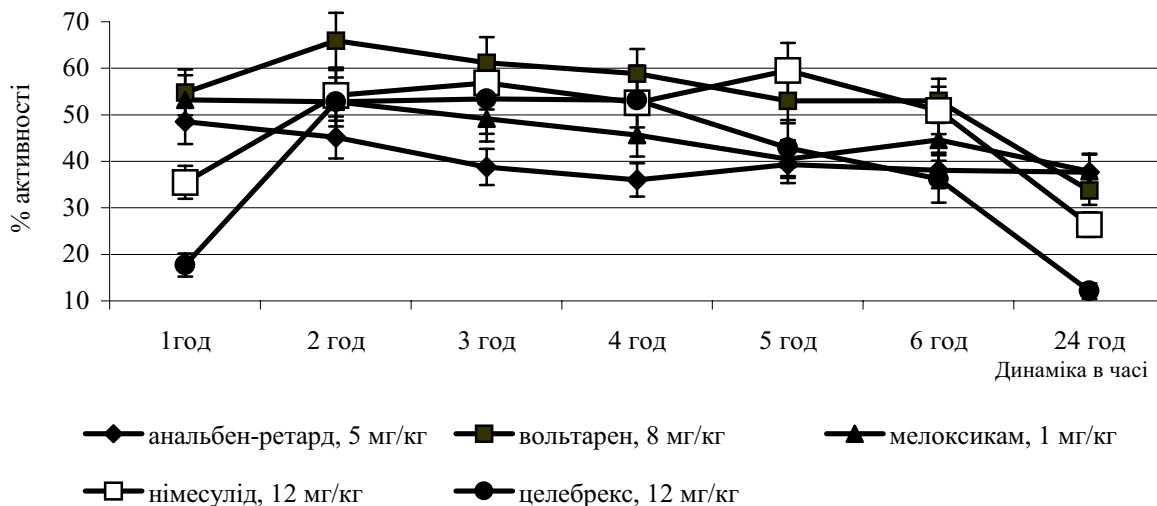
Результати та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що анальбен-ретард у дозі 5 мг/кг рівномірно пригнічує ексудативне запалення протягом 24 годин. Динаміка антиексудативної активності селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму відповідає такій для анальбену-ретард (Табл., Рис.). Неселективний інгібітор ЦОГ-1/ЦОГ-2 вольтарен достовірно сильніше за анальбен-ретард інгібує розвиток ексудативної запальної реакції від 2 до 4 години, а селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід — від 3 до 5 години (Табл., Рис.). Антиексудативна дія специфічного інгібітора

ЦОГ-2 починається від 2 години і триває до 6 години (Табл., Рис.).

Враховуючи дані літератури про те, що у патогенезі розвитку карагенінового набряку стопи у щурів у перші 30-90 хв беруть участь гістамін та серотонін, в інтервалі між 1.5-2.5 годинами — кініни, а між 2.5-5 годинами — ПГ [11], а також динаміку антиексудативної активності випробовуваних препаратів (Табл., Рис.), можна вважати, що в механізмі протизапальної дії анальбену-ретард та селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму має місце інгібування всіх зазначених біологічно активних речовин. Неселективний інгібітор ЦОГ-1/ЦОГ-2 вольтарен та селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід сильніше за новий препарат пригнічують біосинтез ПГ,

Рисунок



Динаміка антиексудативної дії досліджуваних препаратів

Таблиця
Антиексудативна дія досліджуваних препаратів

Препарат, доза	Антиексудативна дія, %						
	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	24 год
анальбен-ретард, 5 мг/кг	48.55 ± 6.32	45.14 ± 5.09	38.79 ± 4.61	36.01 ± 2.61	39.28 ± 5.68	38.05 ± 5.57	37.65 ± 4.02
вольтарен, 8 мг/кг	54.82 ± 6.92	65.97 ± 4.86*	61.21 ± 6.90*	58.86 ± 9.57*	52.98 ± 10.36	53.01 ± 11.27	33.71 ± 11.58
мелоксикам, 1 мг/кг	53.21 ± 9.81	52.78 ± 9.72	49.18 ± 7.79	45.62 ± 9.52	40.48 ± 9.61	44.62 ± 10.08	37.87 ± 10.87
німесулід, 12 мг/кг	35.47 ± 5.40	54.17 ± 3.23	56.83 ± 2.60*	52.58 ± 6.35*	59.52 ± 7.00*	50.96 ± 6.05	26.40 ± 10.57
целібрекс, 12 мг/кг	17.69 ± 6.51*	52.78 ± 3.67	53.42 ± 9.43	53.15 ± 8.61	42.86 ± 8.74	36.23 ± 9.44	12.11 ± 7.01*

Примітка.

* — відхилення достовірно по відношенню до групи тварин, яким вводили анальбен-ретард; p ≤ 0.05.

що може бути причиною розвитку побічних ефектів. А специфічний інгібітор ЦОГ-2 цеlebрекс, на відміну від анальбену-ретард та інших досліджуваних препаратів, не впливає на вивільнення гістаміну та серотоніну і виявляє менш тривалу антиексудативну дію.

Висновки

1. Установлено, що пролонгована форма нового вітчизняного НПЗЗ анальбену-ретард у формі таблеток у дозі 5 мг/кг рівномірно пригнічує ексудативне запалення протягом 24 годин.

2. Зважаючи на динаміку антиексудативної дії та літературні дані, можна зробити висновок, що одним із механізмів антиексудативної дії анальбену-ретард та селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму є інгібування медіаторів запалення гістаміну, серотоніну, кінінів та простагландинів.

3. На відміну від анальбену-ретард, специфічний інгібітор ЦОГ-2 цеlebрекс не здатний інгібувати гістамін та серотонін і виявляє менш тривалу за інші досліджувані препарати антиексудативну дію.

4. Препарати порівняння неселективний інгібітор ЦОГ-1/ЦОГ-2 вольтарен та селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід інгібують вивільнення простагландинів сильніше за анальбен-ретард, що обумовлює побічну дію препаратів порівняння.

ЛІТЕРАТУРА

- Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Клебанов Б.М. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2002. - С. 292-306.
- Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.:МОРИОН, 1999. - С. 508-545.
- Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР.- 1979.- Т. 247.- № 6.- С. 1513-1516.
- Шаповал О.М. Порівняльний аналіз фармакодинаміки анальбену, анальгіну та вольтарену // Лекарства — человеку. — Харьков, 2001. — С. 521-525.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Серікова І.І., Безугла Н.П. Вивчення фармакокінетики нового ненаркотичного анальгетика анальбену // Клінічна фармація. - 1999. — Т. 3, № 1. — С. 96-98.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.Н. Изучение влияния нового ненаркотического анальгетика анальбена на центральные механизмы боли // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 2. — С. 39-42.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Аналіз результатів клінічних випробувань лікарських препаратів, розроблених в НФАУ // Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 41-45.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанець І.А. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. — К.: МОРИОН, 2000. — С. 6-12.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Левітін Е.Я. Вивчення впливу нового препарату анальбену на функціональний стан шлунково-кишкового тракту // Лекарства — человеку — Харьков, 2001. — С. 590-593.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Левітін Е.Я. Вивчення гепатотропної дії нового препарату «Анальбен» // Фізіологічно активні речовини. — 2001. - № 1. - С. 52-55.
- A new writhing model of factor XII activator-induced pain for assessment of non-steroidal anti-inflammatory agents. I. Kaolin-induced writhing mice / Toshio Fujiyoshi, Miho Kuwashima etc. // J. Pharmacobio. - 1989. — No. 12. - P. 132-136.
- Catella-Lawson F. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. — 1999. — No. 289. — P. 735-741.
- Emery P. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison // Lancet. — 1999. — No. 354. — P. 2106-2111.
- Distel M., Mueller C., Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials // Br. J. Rheumatol. — 1996. — No. 35, Suppl. 1. - P. 68-77.
- Gannedahloand E-L, Yue Q-Y. Coxibs and the reporting of adverse reactions // Medical Products Agency. - 2000. — No. 11. - P. 74-77.
- Kolaczowska E. Cyclooxygenases I. Role in inflammation // Cell Biology. - 2002. — No. 29. — P. 533-554.
- Kolaczowska E. Cyclooxygenases II. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as their inhibitor // Cell Biology. - 2002. — No. 29. — P. 555-578.
- Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX-2-selective NSAIDs // Journal of the American Medical Association. - 2000. — No. 284. — P. 1297-1299.
- Vane J.R, Bakhle Y.S, Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2 // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1998. — No. 38. — P. 97-120.
- Warner TD. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1999. — No. 96. — P. 7563-7568.

Резюме

Герасимова О.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.Н.

Сравнительный анализ антиэкссудативного действия нового препарата анальбена и нестероидных противовоспалительных средств различных поколений

В результате проведенных исследований установлено, что в механизме противовоспалительного действия анальбен-ретарда и селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама имеет место ингибирование медиаторов воспаления гистамина, серотонина, кининов и простагландинов (ПГ). Вольтарен-рапид — неселективный, и нимесулід — селективный ингибитор ЦОГ-2 сильнее нового препарата угнетают биосинтез ПГ, что может быть причиной развития побочных эффектов. Специфический ингибитор ЦОГ-2 цеlebрекс, в отличие от анальбен-ретарда и других исследуемых препаратов, имеет менее продолжительный антиэкссудативный эф-

фект и не оказывает влияния на высвобождение гистамина и серотонина.

Summary

Gerasimova O.A., Yakovleva L.V., Shapoval O.N.

Comparative analysis of antiexudative effect of Analben new preparation and NSAIDs of different generations

As a result of conducted studies it was established that in the mechanism of antiinflammatory action of Analben-retard and Meloxicam COX-2-selective inhibitor the inhibition of inflammation mediators histamine, serotonin, kinins and prostaglandins (PG) takes place. Voltaren-rapid, a non-selective - and Nimesulid, a COX-2-selective inhibitor, oppress PG biosynthesis to a greater extent than the new preparation, that could be a reason for the side effects

development. Celebrex COX-2-selective inhibitor as against Analben-retard and another preparations under examination, has less prolonged antiexudative effect and has no impact on histamine and serotonin release.

Яковлева Лариса Василівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1978). Д.фарм.н. Професор. Завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) НФаУ.

Герасимова Ольга Олександрівна. К.фарм.н. Наук. співр. ЦНДЛ НФаУ.

Шаповал Ольга Миколаївна. К.б.н. Ст. наук. співр. ЦНДЛ НФаУ.

Міжнародні конференції, семінари, виставки

Успехи химии природных фенольных соединений

С 1966 года по 2004 год в бывшем Советском Союзе проведено шесть симпозиумов по фенольным соединениям (в 1966 году — в Москве, в 1972 году — в Алма-Ате, в 1976 году — в Тбилиси, в 1982 году — в Ташкенте, в 1987 году - в Таллинне, в 2004 году — в Москве). На каждом из симпозиумов подводились итоги исследований за прошедшие 5-7 лет, в последнем случае — за 17 лет, и намечались перспективы на будущее.

Одним из самых содержательных стал V симпозиум.

На V Всесоюзном симпозиуме по фенольным соединениям (г. Таллинн, 1987 год) доклады и тезисы были представлены в четырех секциях.

Секция (А) посвящена биохимии и физиологии, на ней было представлено 82 доклада. Наиболее важные сообщения были сделаны М.Н. Запрометовым («Метаболизм фенольных соединений — достижения и перспективы» [20а]), У.В. Маргна («Фондовая структура фенилаланина в качестве предшественника фенольных соединений и ее исследование с помощью специфических ингибиторов фенольного биосинтеза» [38а]), А.Г. Шалашвили и С.В. Дурмишидзе («Расщепление флавоноидных соединений в растениях» [59а]) и др.

М.Н. Запрометов в своем докладе отметил, что на долю фенольных соединений, образующихся в процессе биосинтеза, приходится 20-30 % биомассы земли. Из этого количества около 2 % фиксируемого растениями углерода включается во флавоноиды, что в масштабах земного шара составляет около одного миллиарда тонн [20а].

Секция (Б) «Химия» была представлена 176 участниками, на ней прозвучало 75 докладов.

Секции В и Г были посвящены медицинским и прикладным проблемам и представлены 21 докладом. От ВНИИХТЛС (ныне ГП ГНЦЛС) с сообщениями выступили Васильченко Е.А. «Фармакотерапевтические аспекты применения растительных фенольных соединений при заболеваниях почек», Гризодуб А.И. «Стандартизация полифенольных препаратов при отсутствии стандартов исследуемых соединений» и др.

Анализ материалов симпозиума показывает, что исследования в области химии фенольных соединений проводились более чем в 10 республиках Советского Союза. Российскими учеными было представлено 37, украинскими — 23, грузинскими — 9, узбекскими - 8 докладов. Работа семинара показала, что основные центры исследований сосредоточены в городах Москва, Ленинград, Иркутск, Харьков, Тбилиси, Ташкент и др.

Наряду с докладами, посвященными отдельным частным вопросам (выделение и идентификация флавоноидов), значительное количество докладов было обобщающими, методологическими. Например, Бандюкова В.А. и Бандюков А.Б в своем докладе «Извлечение структурной информации из массы и УФ-спектроскопии агликонов флавоноидов при помощи АВМ» предложили три программы для установления структуры природных соединений. Сегодня это направление получило значительно большее развитие, включая ИК- и ЯМР-спектроскопию и другие инструментальные методы.

В докладе Запесочной Г.Г. «Структурные исследования флавоноидов» [16] обобщен опыт исследований автора с сотрудниками и литературных данных по установлению структуры флавоноидных соединений с использованием УФ-, ИК-, ПМР- и ЯМР (^{13}C), масс-спектрометрии, оптических методов поляризации, спектрополяризации, дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма, а также тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Замечание о том, что поляриметрия с использованием удельного оптического вращения (метод Клайна) утрачивает свое значение, не корректно. Автор далее отмечает, что величина оптического вращения зависит от места гликозилирования и других факторов, и при достаточном материале это позволит выявить определенные закономерности в структурах флавоноидных гликозидов.

В докладе отражен определенный этап и уровень методических приемов с использованием химических, физико-химических и инструментальных методов, которые в комплексе дополняют и уточняют информацию о структуре природных соединений.

Важно отметить систему в работах автора и стремление выявить особенности в структурах флавоноидов и их гликозидов.

В работе [15] и в обзоре [14] уделено внимание структуре углеводных заместителей. По данным ПМР- и ЯМР-спектров флавоноидных О-арабинозидов, ксилозидов и рамнозидов и теоретическим расчетам выявлены предпочтительные циклические формы (фуранозы или пиранозы), а также ориентация гликозидной связи (α - или β -).

Если первая часть работы относится к изучению структуры моногликозидов, вторая и третья посвящены определению строения биозидов, а также строению природных ацильных производных и определению положения ацильной группы в углеводной части.

Это очень важная работа, которая могла быть дополнена и сравнена с аналогичными исследованиями, проведенными И.Ф. Макаревичем [9] с углеводными заместителями в сердечных гликозидах.

В работе по структурному анализу природных флавоноидных гликозидов и их ацильных производных [14] отмечается, что многие годы (начиная с 1965 года) общепринятым было установление структуры углеводного заместителя и конфигурации гликозидной связи по ИК-спектрам и величине молекулярного оптического вращения флавоно-

идных гликозидов. Однако использование только такого подхода приводило к существенному искажению представлений о строении тех или иных соединений [33, 34, 38].

Можно возразить авторам, что только такой подход использовать недостаточно, тем более что в последние годы появились новые инструментальные методы.

Но сами эти методы не всегда дают однозначный ответ во всем многообразии структур природных гликозидов. Утверждение, что глюкоза в гликозидах должна быть только в пиранозной форме и с β -конфигурацией гликозидной связи - не совсем точное. В этой части можно сделать ссылку на монографию Европейской Фармакопеи на рутозид тригидрат [68, 69]. В рутине (3- β -D-глюкопиранозил-6- α -L-рамнопиранозид кверцетина) в качестве примеси приводится изокверцитрин (3-O-моноголюкозид кверцетина) Этот моноголюкозид описан как β -глюкофуранозид (и, вероятно, является артефактом в гидролизе соответствующего биозида).

Своеобразные кетогексофуранозиды апигенина выделены из листьев боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida* Vge var. *major* N.E.Br.)

Пиннатифинозиды А, В, D охарактеризованы как 7-O- α -D-фруктофуранозиды, а пиннатифинозид С — как 7-O- β -D-фруктофуранозид. Дополнительно фруктоза связана С-связью с С-8 углеродом апигенина и С-1' углеводного остатка, образуя син- (гликозиды А, В и D) и антиизомеры (гликозид С) [35, 92].

Еще одним направлением исследований Запесочной Г.Г. по установлению структуры флавоноидов является использование УФ-спектроскопии с применением диагностических реактивов. В данном случае удалось на значительном числе образцов производных гербацетина выявить влияние 5,8- и 3,8-дигидроксильных группировок на нестабильность таких соединений в щелочных реактивах [17, 77], что ранее отмечалось для 3,3',4'-три- или 3,3',4',5'-тетрагидроксипроизводных кверцетина и мирицетина. При этом отмечается, что в растениях флавонолы с 5,7,8-тригидроксизамещением встречаются главным образом в виде 7- или 8-гликозидов, а 3-гликозиды находят редко. Аналогичное явление мы наблюдали с производными кверцетагетина (6-гидроксикверцетина), распространенными в растениях семейства сложноцветные [5].

Необходимо отметить и обстоятельное исследование Н.А. Тюкавкиной «Использование ВЭЖХ в области фенольных соединений» [53]. Выявлены определенные закономерности связи хроматографических параметров со структурными фрагментами фенольных соединений. Эти закономерности положены в основу определения набора признаков объектов при использовании метода автоматической классификации в структурном анализе.

С использованием современных методов исследований к настоящему времени выделены и установлена химическая структура более 5 тысяч фенольных соединений.

Предприняты попытки классификации этих веществ и прогноза появления новых. Согласно гипотезе о путях биосинтеза [32-34] только среди флавоноидов можно выделить три основные подгруппы дифенилпропаноидов (собственно флавоноиды, изофлавоноиды и неофлавоноиды), а также четыре подгруппы, производные от основных (секофлавоноиды, бифлавоноиды, олигофлавоноиды и полифлавоноиды или флаволаны).

В каждой подгруппе выделены ряды. В первой подгруппе - ряды халканоидов, флаваноидов и аураноидов; во второй — изохалканоидов, изофлаваноидов, птерокарпаноидов, кумаринохромонов, ротеноидов, гомоизофлаваноидов; в третьей — неохалканоидов, неофлаваноидов, бразилиноидов и др. Ряды подразделены на классы в зависимости от степени окисления. Речь идет об около 250 классах, представители которых либо выделены и охарактеризованы, либо высказано предположение об их возможном наличии.

Известно, что халконы являются предшественниками в образовании различных классов флавоноидов [34, 86, 89, 91].

Мы полагаем, что все классы флавоноидов образуются непосредственно из халконов в определенной степени их гидратации, окисления и восстановления в биохимических реакциях, катализируемых специфическими ферментными системами.

Гидратация может проходить по двойной связи пропанового фрагмента с присоединением гидроксильной группы к β - или α -углеродному атому. Последующая дегидратация приводит к образованию циклических производных: пирановых — при взаимодействии β -гидроксильной группы с о-гидроксильной группой А-кольца или фурановых — при аналогичной реакции с α -гидроксильной группой пропанового фрагмента.

Следующим этапом может быть окисление по β - или α -углеродному атому халкона. Окисленный халкон в результате кетоэнольной таутомерии образует β - или α -кетопроизводное. Гидратация кетохалконов приводит к образованию кеталей. При дегидратации кеталей образуются пирановые или фурановые полукетали. Вторичная дегидратация является этапом в образовании циклических производных с двойной связью в пирановых или экзоциклической двойной связью в фурановых гетероциклах.

Для 1,3-дифенилпропаноидов (собственно флавоноидов) возможны две степени окисления, а для 1,2-дифенилпропаноидов (изофлавоноидов) и 1,1-дифенилпропаноидов (неофлавоноидов) — три. Это объясняется тем, что в первой подгруппе на первой степени образуются гидроксильные, а на второй — кетопроизводные; во второй и третьей подгруппах — по β -углероду реализуется и третья степень окисления с образованием карбоновых кислот.

Рассматриваемые реакции являются общими для флавоноидов и проходят в определенной последовательности для каждого класса. Одни из них образуются только в результате гидратации и дегидратации (халконы — флаваноны), другие — после окислительных реакций с последующими гидратационно-дегидратационными превращениями.

Наряду с окислительными процессами в образовании классов флавоноидов могут участвовать и восстановительные реакции. Мы полагаем, что и эти реакции сначала проходят на стадии халконов. В образовании новых классов из восстановленных халконов могут принимать участие только производные с сохранившейся α, β -двойной связью в пропановом фрагменте.

Изофлавоноиды образуются из исходного халкона или продуктов его частичного восстановления на стадии гидратов при миграции В-фенильного радикала от С-3 к С-2 пропанового фрагмента. Дальнейшие преобразования проходят так же, как и для классов 1,3-дифенилпропаноидов.

Неофлавоноиды синтезируются в результате двойной ступенчатой миграции В-кольца (от С-3, к С-2 и далее к С-1) на стадии гидрата халкона или продуктов его частичного восстановления.

В изофлавоноидах и неофлавоноидах карбоновые кислоты, образовавшиеся на третьей степени окисления, могут превращать-

ся в циклические лактоны кумаринового типа.

Предполагаемые биогенетические пути превращений в группе (семействе) флавоноидов приведены на Схеме.

Как следует из Схемы, превращения проходят через α - или β -гидроксихалконы, 2-гидроксифлаваноны и др.

Впервые природные α -гидроксихалконы, β -кетохалконы (дибензоилметаны), 2-гидроксифлаваноны были исследованы Chopin J. [66] и Williams A.H. [93] в листьях и коре яблони, в надземной части *Unona bawii* и др. Ими было высказано предположение, что флавоны образуются из 2-гидроксифлаванонов.

В последующие годы α -гидроксидигидрохалконы находили во многих растениях и они рассматриваются как промежуточные соединения в биосинтезе 2-гидрокси-, 2-бензилкумаранонов, 2,3-цис- и 2,3-транс-флаваноидов [64, 65, 89].

В семенах клевера александрийского найдены α' -халканола в виде α, β -дигидрокси- и α, β -эпоксипроизводных [85].

В культуре ткани из корневых волосков различных видов солодки наряду с α -гидроксихалконами выделяли ба-гидроксиптерокарпаны, куместаны, 3-арилкумарины и другие классы флавоноидов и изофлавоноидов [63, 78, 79].

В литературе появились сведения об использовании терминов для обозначения рядов классов флавоноидов, например, халканоидов, стильбеноидов и др. [70, 80], введенных нами в работах по классификации [32, 34].

Таким образом, гипотеза о биогенетических превращениях халконов в различные классы флавоноидов находит все большее подтверждение в экспериментальных исследованиях различных авторов [62, 64, 83, 89-91].

Продолжались работы по структурным исследованиям халконов и флаванонов с Н.А. Тюкавкиной и ее сотрудниками [3, 4, 46, 46а, 47], в ходе которых определяли состав суммарных флаваноновых, халконовых препаратов: халкорина и ликвиритона из корней солодки, фламина из соцветий бессмертника, изомеризацию халконов и флаванонов с использованием ВЭЖХ, УФ-, ЯМР-спектроскопии и методов кругового дихроизма. При этом экспериментально доказано существование стереоизомеров халконового гликозида изосалипурпоза (Е- и Z-изомеры). При

анализе продуктов изомеризации методом ВЭЖХ в буферных растворах выявлены и предполагаемые гидраты халконов, более полярные, чем исходные соединения [33, 54].

Подтверждались особенности изомеризации гликофлавоноидов, которых в настоящее время описано несколько сот соединений [35]. Эти соединения в большом разнообразии структур найдены в растениях семейства гвоздичные [12] и др. [5].

В работах В.А. Куркина, В.И. Глызина, Г.Г. Запесочной особое внимание уделено новому направлению в установлении структуры полулигнанов среди флавоноидов, ксантонов и других групп лигноидов [27, 76].

Авторы попытались провести определенную классификацию и разделяют лигноиды на четыре группы: 1. флаволигнаны (флавано- и флаванолигнаны), 2. ксантолигнаны, 3. кумаринолигнаны и 4. неолигнаны.

Поскольку во всех четырех группах соединений общим структурным элементом является остаток кониферилового спирта или других подобных фрагментов, для удобства может быть принята во внимание такая классификация и номенклатура, которые четко показывают составные части молекулы и выделяют боковую цепь остатка кониферилового спирта.

В новых подразделениях каждая из групп отличается типом присоединения остатка кониферилового спирта с образованием различных систем.

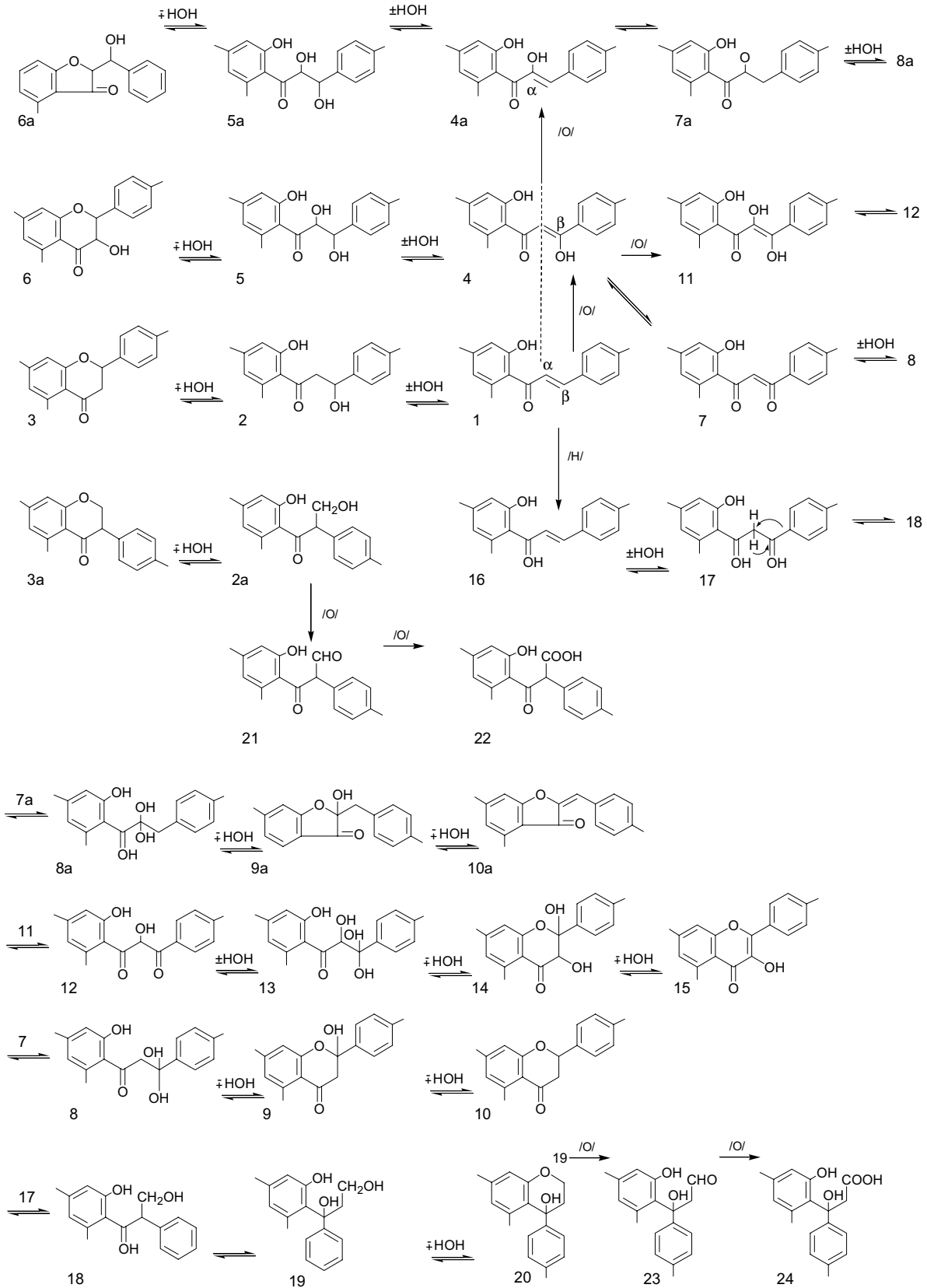
В соответствии с этой классификацией среди флаволигнанов выделяются:

- 1,4-диоксаны (силибин, изосилибин и др.),
- бензофураны (силикрин, изосиликрин и др.),
- трициклические кетоны (силидианин, силимонин и др.),
- циклогексаноиды (неогиднокарпин),
- простые эфиры (лигнозид, изолигнозид и др.).

Правомерно дополнить классификацию по второму фрагменту молекулы, где определены флаваноны (нарингенин, эриодиктиол), флаванонолы (таксифолин), флавоны (лютеолин, скутеллареин, изоскутеллареин, трицетин, байкалеин, норвогонин и др.) и флавонолы (кверцетин, гербацетин) [27, 74, 75].

Среди фенилпропаноидов, и, как элементов биосинтеза, флаволигнанов обнаружено большое разнообразие производных оксикоричных кислот, кумаринов, оксикоричных спиртов и фенилэтаноидов.

Схема



Пути биогенетических превращений в группе флаваноилов (дифенилпропаноидов) (подгруппы — 1,3-, 1,2- и 1,1-дифенилпропаноидов)

Систематизацию этих соединений провели В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная и др. [28, 29, 30, 31].

Близкими по происхождению можно рассматривать и соединения коричных кислот с флавоноидами, которые впервые были обнаружены среди агликонов флавоноловых гликозидов *Hymentosporium flavum* [73]. Одно из производных было охарактеризовано как 8- α -метил-С-(*p*-гидроксибензил)кемпферол. Предполагается, что это артефакт, образовавшийся при взаимодействии *p*-гидроксикоричной кислоты с кемпферолом в кислой среде гидролизата. Предположение подтверждено в модельном синтезе [73].

Позже подобные соединения обнаружены среди нативных агликонов в листьях перца стручкового. Флавоноиды выделены и охарактеризованы как 8- α -(ацетил)-С-(3,4-дигидроксибензил)лютеолин, 6- α —ацетил-С-(3,4-дигидроксибензил)лютеолин и 6,8-ди(ацетил-С-(3,4-дигидроксибензил)лютеолин. Структура флавоноидбензильных производных подтверждена встречным синтезом по методу Джемса [73]. При этом выявлено, что в более мягких условиях конденсации не теряется карбоксильная группа α -замещенной уксусной кислоты, в отличие от ранее описанных соединений [41, 42].

Таким образом, в листьях перца стручкового впервые были обнаружены нативные бензильные производные флавонов.

Позже подобные соединения найдены и в дикой водяной лилии (*Nymphaea lotus* L.) [67]. Один из гликозидов идентифицирован как 3'-О-(6''-*p*-кумароил)глюкозид мирицетина (А), два других оказались эпимерными макроциклическими производными (В и С). Эти соединения (В и С) вероятно образовались из гликозида А при конденсации коричневого заместителя с мирицетином по С-8 углероду.

В природных условиях синтезирован 8- α -ацетил-С-(*p*-гидроксибензил)мирицетин в виде α и β -эпимеров (Д и Е). Вещества Д и Е образовали 3'-О-глюкопиранозиды, которые затем внутримолекулярно ацилованы по 6-углеродному атому глюкозного остатка заместителем у С-8-дигидро-*p*-гидроксикоричной кислоты, образуя макроциклические производные.

Следующей группой бензильных производных оказались 8-С-*p*-гидроксибензилкаптегин, 8-С-*p*-гидроксибензиллютеолин, 8-С-*p*-гидроксибензилдиосметин, 8-С-*p*-гидроксибензилкемпферол и 8-С-*p*-гидроксибензилкверцетин, выделенные из наземной ча-

сти тимьяна жестковолосого (*Thymus hirtus* L.) [84].

Из листьев *Desmos chinensis* выделен 3-С-(2,6-дигидроксибензил)2,4-дигидрокси,6-метоксихалкона [88].

Следовательно, тенденция образования продуктов конденсации флавоноидов с фенилпропаноидами прослеживается более четко, чем среди флаволигнанов [71, 82, 88].

В анализируемый период проведена большая работа по получению веществ — стандартов и по химической стандартизации растительного сырья и лекарственных форм [19, 20].

Одновременно с химическими исследованиями проведены работы по созданию лекарственных препаратов на основе фенольных соединений.

Такие исследования состоят в поиске оптимальных источников действующих веществ среди ряда видов растений и сопровождаются переработкой значительных объемов сырья, что позволяет выделить многие минорные компоненты.

В частности, при разработке препаратов на основе флавоноидов из корней солодки, обследованы 12 видов этого рода [2, 33], созданы флаваноновый (ликвиритон) и халконовый (халкорин) суммарные препараты, а также получен индивидуальный гликозид — ликуразид и препарат флакарбин на его основе.

Состав препаратов и качество ликуразида стандарта изучали с использованием жидкостной хроматографии [2, 3, 4, 10, 46, 46а, 47].

В последующие годы в России повторили наши работы и создали свою технологию получения ликвиритона и других препаратов солодки [7, 18].

Для создания препарата фламина (сумма халконовых, флаваноновых и других гликозидов) обследовано 16 видов бессмертника отечественной флоры. Отобраны наиболее перспективные виды (б.песчаный, б.душистый, б.самаркандский и др.) [33, 36, 45]. Впервые выделен халконарингенин — агликон изогелихризина, который ранее получали только в виде флаванонового изомера — нарингенина [45].

Сырье (соцветия бессмертника песчаного) перерабатывается на заводах во фламин и экстракт. Анализ флавоноидов сырья и препаратов из него в последние годы проведен с использованием ВЭЖХ и других современных методов [46а, 47].

Из плодов расторопши пятнистой в Украине, России и в других странах созданы препараты на основе флаволигнанов (силибор, силимар, карсил, легалон) и стандарты для контроля сырья и препаратов (силибин и силидианин) [13, 27, 76].

Для создания препаратов на основе флавоноидов шлемника обследовано более 100 видов рода из флоры СССР [1, 11, 33, 43, 44]. На основе флавоноидных глюкуроноидов и других веществ из корней шлемника байкальского созданы такие препараты как гранулы корня в капсулах «Скутелла», жидкий экстракт, таблетки «Скутекс», зилинат (инъекционный раствор байкалината лизина в ампулах), байкамин (таблетки байкалината лизина с другими аминокислотами), аспалинат (таблетки байкалината лизина с аспаркамом), гистинат (таблетки байкалината гистидина) и др. [30].

Результатом многолетних исследований флавоноидов древесины хвойных стал препарат диквертин (дигидрокверцетин или таксифолин), который предложен как лекарственное средство и биологически активная добавка (пищевой антиоксидант) [51, 55, 56, 57].

Работы сибирских авторов [26] по изучению видов родиолы были продолжены в ВИЛАР [8, 20, 28, 30] созданием фитопрепаратов и стандартов для контроля качества на основе фенилпропаноидов.

Наряду с флавоноидами, флаволигнанами, фенилпропаноидами в виде гликозидов все более популярными вновь оказались оксикоричные кислоты, кумарины, фурукумарины и др.

Например, розмариновая кислота и ее производные из растений семейства губоцветные, бурачниковые и др., кофейная кислота и ее эфиры с хинной кислотой из растений семейства сложноцветные являются исходными веществами для создания антиоксидантных, гепатопротекторных, противоопухолевых препаратов [52, 81, 87].

VI симпозиум по фенольным соединениям (Москва, 2004 год) был посвящен 85-летию профессора Михаила Николаевича Запрометова — организатора и активного участника всех предыдущих симпозиумов.

В симпозиуме участвовало 256 ученых из России, Украины, Узбекистана, Грузии, Финляндии, Чехии и Нидерландов.

На заседаниях было заслушано 35 докладов, в том числе пленарные доклады Н.А. Тюкавкиной («Некоторые аспекты современных исследований в области фенольных со-

единений» [58]), В.И. Литвиненко («Этапы развития химии природных фенольных соединений» [37]), Т.А. Сокольской («Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений» [52a]) и др.

VII симпозиум по фенольным соединениям предполагается провести через 2-3 года в городе Самара, Россия.

Таким образом, на основе работ М.Н. Запрометова [21, 22], У.В. Маргна [39, 40], А.Г. Шалашвили [60] и др. [24, 25, 48, 49, 50, 61] в настоящее время созданы предпосылки для дальнейших исследований в области химии природных фенольных соединений, поиска новых источников биологически активных соединений и создания на их основе новых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Ш.В. Химия ароматических соединений растений семейств бобовых и губоцветных: Науч. докл. д.х.н. — Харьков, 1992. - 61 с.
2. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Фенольные соединения родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. Et Mey. // Растительные ресурсы. - 1995. - Т. 31. - Вып. 3. - С. 116-145.
3. Ахтанова Н.К. Исследование халкон-флаваноновых препаратов солодки голой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. — М., 1991. - 24 с.
4. Ахтанова Н.К., Колесник Ю.А., Попова Т.П., Аммосов О.С. Аналіз компонентів ліквіриту і халкорину методом високоефективної рідинної хроматографії // Фармацевтичний журнал. — 1992. - № 4. - С. 54-58.
5. Бубенчикова В.Н. Фармакогностическое изучение некоторых видов семейства астровых и перспективы их практического использования: Автореф. дисс. ... д.фарм.н. — Пятигорск, 1993. - 50 с.
6. Бубенчикова В.Н., Литвиненко В.И., Королев В.А. Флавоноидные соединения донника лекарственного: Науч. тр. НИИ фармации. - 1998. - Т. 37. — Ч. 2. - С. 210-213.
7. Бибилова Н.Е. Комплексная технология переработки корня солодки: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. — Москва, 1999. - 24 с.
8. Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.) — традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал. - 1999. - Т. 33, № 1. - С. 28-39.
9. Георгиевский В.П., Макаревич И.Ф., Литвиненко В.И., Комисаренко Н.Ф. Новые природные и полусинтетические биологически активные соединения ГНЦАС. - Харьков: Основа, 1995. - 470 с.
10. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. - Новосибирск: Наука, 1990. - 332 с.
11. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Сулов Н.И. Шлемник байкальский: фитохимия и фармакологические свойства. — Томск: Изд-во ТГУ, 1994. - 223 с.
12. Дармограй В.Н. Фармакогностическое изучение некоторых видов семейства гвоздичных и перспективы использования их в медицинской практике: Дисс. в форме науч. докл. ... д.фарм.н. — Рязань, 1996. - 92 с.

13. Драник Л.И., Долганенко Л.Г. Флаволигнаны *Silybum marianum* // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям: Секция химии (Б). - Таллинн. - 1987. - С. 31.
14. Запесочная Г.Г. Структурный анализ природных флавоноидных гликозидов и их ацилпроизводных // Состояние и перспективы исследований биологически активных веществ из растений и создание на их основе новых лекарственных препаратов: Сб. науч. тр. ВИАР. - Москва, 1983. - С. 53-77.
15. Запесочная Г.Г. Исследование природных флавоноидных гликозидов и их ацилпроизводных: Автореф. дисс. ... д.х.н. - М., 1984. - 49 с.
16. Запесочная Г.Г. Структурные исследования флавоноидов // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция химии (Б). - Таллинн. - 1987. - С. 32-34.
17. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Спектральные и химические свойства производных гербацепина // Там же. - С. 35-36.
18. Запесочная Г.Г., Быков В.А. Комплексная технология переработки солодки - *Glycyrrhiza L.* // Химия. Технология. Медицина: Тр. ВИАР. - М., 2000. - С. 137-146.
19. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Структурный анализ природных соединений в химической стандартизации растительного сырья и фитопрепаратов // Там же. - С. 147-150.
20. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Фенилпропаноиды лекарственных растений: создание и стандартизация фитопрепаратов // Там же. - С. 150-158.
- 20а. Запрометов М.Н. Метаболизм фенольных соединений - достижения и перспективы // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция биохимии и физиологии (А). - Таллинн, 1987. - С. 51-53.
21. Запрометов М.Н. Фенольные соединения растений и их биосинтез. - М.: ВИНТИ, 1988. - Т. 27. - 188 с.
22. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм, и функции в растениях. - М.: Наука, 1993. - 272 с.
23. Ковальов І.П., Литвиненко В.І. Стереохімія природних флавоноїдів // Фармацевтичний журнал. - 1990. - № 3. - С. 17-20.
24. Ковалев И.П. Спектроскопическое исследование природных гликозидов и других соединений и создание на их основе лекарственных препаратов: Автореф. дисс. ... д.х.н. - Харьков, 1992. - 50 с.
25. Комиссаренко Н.Ф. Исследование биологически активных природных кислородсодержащих гетероциклических соединений: Автореф. дисс. ... д.фарм.н. - Харьков, 1979. - 49 с.
26. Краснов Е.А. Химическое изучение и возможности использования в медицине ряда растений семейства толстянковых флоры СССР: Автореф. дисс. ... д.фарм.н. - М, 1990. - 46 с.
27. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Флаволигнаны и другие природные лигнаноиды. Проблемы структурного анализа (Обзор) // Химия природных соединений. - 1987. - № 1. - С. 11-35.
28. Куркин В.А. Фенилпропаноиды некоторых лекарственных растений и перспективы создания препаратов на их основе: Автореф. дисс. ... д.фарм.н. - М., 1992. - 50 с.
29. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Толкалев В.О. Масс-спектры электронного удара природных фенилэтанов // Химия природных соединений. - 1994. - № 4. - С. 506-509.
30. Куркин В.А. Фенилпропаноиды - перспективные природные биологически активные соединения. - Самара: СамГМУ, 1996. - 80 с.
31. Куркин В.А. Фенилпропаноиды как биологически активные соединения и стандартные вещества растений // VI симпозиум по фенольным соединениям. - М., 2004. - С. 100.
32. Литвиненко В.И. Биогенез и классификация флавоноидов // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция химии (Б). - Таллинн. - 1987. - С. 53-55.
33. Литвиненко В.И. Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья: Дисс. ... д.х.н. - Харьков. - 1990. - 79 с.
34. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. - С. 103-153.
35. Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Гликофлавоноиды // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. - Т. 2. - С. 81-199.
36. Литвиненко В.І., Попова Н.В., Волькович О.О. Цми-ни: ботанічна характеристика, хімічний склад, застосування // Фармаком. - 2001. - № 1. - С. 9-15.
37. Литвиненко В.И. Этапы развития химии природных фенольных соединений // VI симпозиум по фенольным соединениям. - М., 2004. - С. 9-10.
38. Максютин Н.П., Литвиненко В.И. Робинин: Доп. АН УРСР. Секція геологія, геофізика, хімія та біологія. - 1967. - № 5. - С. 443-447.
- 38а. Маргна У.В., Вайнярв Т.Р. Фондовая структура фенилаланина в качестве предшественника фенольных соединений и ее исследование с помощью специфических ингибиторов фенольного биосинтеза // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция биохимии и физиологии (А). - Таллинн. - 1987. - С. 86-88.
39. Маргна У.В. Образование флавоноидов в растениях: взаимосвязь с основным обменом, регуляция и биологическое значение: Автореф. дисс. ... д.б.н. - Тбилиси. - 1983. - 46 с.
40. Маргна У.В. Взаимосвязь биосинтеза флавоноидов с первичным метаболизмом растений. - М.: ВИНТИ, 1990. - 175 с.
41. Оккерт І.А. Фармакогностичне дослідження рапонтікуму сафлоровидного та отримання речовин-стандартів: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. - Харків, 2002. - 19 с.
42. Попова Н.В. Фитохимическое изучение растений рода перец стручковый: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. - Харьков, 1985. - 20 с.
43. Попова Т.П. Химическое и хемосистематическое изучение видов шлемника: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. - Харьков, 1984. - 20 с.
44. Попова Т.П., Воловик В.Г., Литвиненко В.И. Флавоноиды шлемника байкальского // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция химии (Б). - Таллинн. - 1987. - С. 73-74.
45. Попова Т.П., Литвиненко В.І. Изогеліхризин суцвіть цмину // Фармацевтичний журнал. - 1993. - № 1. - С. 60-65.
46. Руленко И.А., Ручкин В.Е., Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А., Георгиевский В.П., Попова Т.П., Литвиненко В.И. Количественный анализ изосалипурпозидов - стандарта методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Современные методы химико-токсикологического анализа: Сб. науч. работ. - М., 1986. - С. 167-172.
46. Ручкин В.Е., Руленко И.А., Колесник Ю.А., Литвиненко В.И., Попова Т.П. Исследование химических превращений изосалипурпозидов методом ВЭЖХ // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция химии (Б). - Таллинн. - 1987. - С. 89-90.

47. Ручкин В.Е., Руленко И.А., Литвиненко В.И., Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А., Попова Т.П. Халкон-флавановая изомеризация компонентів фламіну // Фармацевтический журнал. - 1988. - № 3. - С. 63-66.
48. Сабиров Р.С. Лекарственные растения традиционной медицины Средней Азии, их изучение и использование: Дисс. в форме науч. докл. ... д.фарм.н. — Харьков, 1991. - 59 с.
49. Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 1. Некоторые аналитические аспекты создания препаратов на основе флавоноидов и сапонинов // Фармаком. - 1998. - № 6. - С. 46-51.
50. Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 2. Особенности извлечения из растительного сырья // Фармаком. - 1999. - № 1. - С. 36-40.
51. Селиванова И.А. Физико-химические основы создания лекарственных средств и пищевых добавок на базе биологически активных веществ древесины *Larix Gmelinii Rupr.* (Rupr.) и *Larix sibirica Ledeb.*: Автореф. дисс. ... д.фарм.н. — М, 1998. - 39 с.
52. Сластия Е.А., Роботягов В.Д., Литвиненко В.И. Железницы Крыма (*Sideritis L.*). Химический состав и применение // Фармаком. - 2001. - № 3. - С. 1-4.
- 52а. Сокольская Т.А. Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений // Тез. докл. VI симпозиума по фенольным соединениям. — Москва, 2004. - С. 129.
53. Тюкавкина Н.А. Использование ВЭЖХ в области фенольных соединений // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция химии (Б). - Таллинн. - 1987. - С. 112-113.
54. Тюкавкина Н.А., Ручкин В.Е., Руленко И.А., Колесник Ю.А., Литвиненко В.И., Попова Т.П. п-Диастереомеризация содержащегося во фламине изосалипурпоза // Фармация. - 1989. - Т. 38, № 2. - С. 28-30.
55. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки (Обзор) // Вопросы питания. - 1996. - № 2. - С. 33-38.
56. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Дигидрокверцетин — новая антиоксидантная и биологически активная пищевая добавка // Там же. - 1997. - № 6. - С. 12-15.
57. Тюкавкина Н.А. Биофлавоноиды: Химия, пища, лекарства, здоровье: Актовая речь. - М.:ММА, 2002. - 56 с.
58. Тюкавкина Н.А. Некоторые аспекты современных исследований в области фенольных соединений // Тез. докл. VI симпоз. по фенольным соединениям. - М., 2004. - С. 11-13.
59. Тюкавкина Н.А. Лекарственные препараты и биологически активные добавки на основе диквертина // Там же. - С. 11-12.
- 59а. Шалашвили А.Г., Дурмишидзе С.В. Расщепление флавоноидных соединений в растениях // Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Секция биохимии и физиологии (А). — Таллинн, 1987. - С. 160.
60. Шалашвили А.Г. Флавоноиды культивируемых в Грузии растений родов *Citrus* и *Vitis*: Химический состав и метаболизм. - Автореф. дисс. ... д.б.н. - М, 1988. - 50 с.
61. Фурса Н.С. Изучение веществ первичного и вторичного обмена аеществ у видов семейств крестоцветных и валериановых как хемотаксономических признаков и фармакологически активных средств. - Автореф. дисс. ... д.фарм.н. — Москва, 1990. - 42 с.
62. Alvarez L., Delgado G. C- and O-Glycosyl- α -hydroxydihydrochalcones from *Eysenhardtia polystachya* // Phytochemistry. - 1999. - Vol. 50, No. 4. - P. 681-687.
63. Ayabe S.I., Yoshikawa T., Kobayashi M., Furuya T. Biosynthesis of a retrochalcone echinatin: Involvement of O-methyltransferase to licodione // Phytochemistry. - 1980. - Vol. 19, No. 11. - P. 2331-2336.
64. Beltrami E., De Bernardi M., Fronza G., Mellerio G., Vidari G., Vita-Finzi P. Coatline A and B, two C-glucosyl- α -hydroxydihydrochalcones from *Eysenhardtia polystachya* // Phytochemistry. - 1980. - Vol. 21, No. 12. - P. 2931-2933.
65. Bhakuni D., Bittner M., Sammes M.S.P.G. Nubigenol: an α -hydroxydihydrochalcone from *Podocarpus nubigena* // Phytochemistry. - 1973. - Vol. 12, No. 11. - P. 2777-2779.
66. Chopin J., Hauteville M., Joshi B.S., Gavard D.H. A novel example of a natural 2,5-dihydroxyflavanone from *Unona lawii* // Phytochemistry. - 1978. - Vol. 17, No. 2. - P. 332-334.
67. Elegami A.A., Bates C., Gray A.I., Mackay S.P., Skellern G.G., Waigh R.D. Two very unusual macrocyclic flavonoids from the water lily *Nymphaea lotus* // Phytochemistry. - 2003. - Vol. 63, No. 6. - P. 727-731.
68. European Pharmacopoeia, 4th ed. Supplement 4, 2003. - Strasbourg: Council of Europe, 2002.
69. European Pharmacopoeia, 4th ed. Supplement 5, 2003. - Strasbourg: Council of Europe, 2003.
70. Fuendjiep V., Wandji J., Tillequin F., Mulholland D.A., Budziukiewicz H., Fomum Z.T., Nyemba A.M., Koch M. Chalcasoid and stilbenoid glycosides from *Guibourtia tessmanii* // Phytochemistry. - 2002. - Vol. 60, No. 8. - P. 803-806.
71. Gupta B.K., Gupta G.K., Dhar K.L., Atal C.K. A C-formylated chalcone from *Psoralea corylifolia* // Phytochemistry. - 1980. - Vol. 19, No. 9. - P. 2034-2035.
- 71а. Hatano T., Aga Y., Shintani Y., Ito H., Okuda T., Yoshida T. Minor flavonoids from licorice // Phytochemistry. - 2000. - Vol. 55, No. 8. - P. 959-963.
72. Iinuma M., Mizuno M. Natural occurrence and synthesis of 2'-oxygenated flavones, flavonols, flavanones and chalcones // Phytochemistry. - 1989. - Vol. 28, No. 3. - P. 681-694.
73. Jay M., Voirin B., Favre-Bonvin J., Gonnet J.F. Sur le caractere probleme — ment artificiel d'un C-benzyl flavonoide obtenu a partir d'un hydrolysate de feuilles d'*Hymenoporum flavum* // Phytochemistry. - 1974. - Vol. 13, No. 8. - P. 1565-1569.
74. Kikuchi Y., Miyaichi Y., Tomimori T. Studies on Nepalense crude drugs. XIV. New flavonoids from root of *Scutellaria prostrata Jacq.ex Benth* // Chem. Pharm. Bull. - 1991. - Vol. 39, No. 6. - P. 1466-1472.
75. Kikuchi Y., Miyaichi Y., Tomimori T. Total synthesis of flavolignans, Scutellaprostins A, B, C, G, E and F // Yaku-gaku Zasshi. - 1991. - Vol. 111, No. 8. - P. 424-435.
76. Kurkin V.A., Lebedev A.A., Zapesochnaya G.G., Avdeeva E.V., Simonova G.V., Lebedev P.A., Pervushkin S.V., Egorov V.A., Mizina P.G., Bulatova M.V. The new possibilities of the use of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Fruits // 2nd Intern. Electronic Conf. on Synthetic Organic Chemistry (ESCOS-2), <http://www/mdpi.org/escos/>. - September 1-30, 1998.
77. Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G. Ezhkov V.N., Avdeeva E.V., Kurkina A.V. The study of the physical - chemical properties of the flavonoids contained 5,8-dihydroxygrouping // 2nd. Intern. Electronic Conf. on Synthetic Organic Chemistry (ESCOS-2), <http://www/mdpi.org/escos/>. - September 1-30, 1998.
78. Li W., Asada Y., Yoshikawa T. Flavonoid constituents from *Glycyrrhiza glabra* hairy root cultures // Phytochemistry. - 2000. - Vol. 55, No. 5. - P. 447-456.
79. Li W., Koike K., Asada Y., Hirotsu M., Rui H., Yoshikawa T., Nikaido T. Flavonoids from *Glycyrrhiza pa-*

- lilidiflora hairy root cultures // *Phytochemistry*. - 2002. - Vol. 60, No. 4. - P. 351-355.
80. Lien T.P., Porzel A., Schmidt J., Sung T.V., Adam G. Chalconoids from *Fissistigma bracteolatum* // *Phytochemistry*. - 2000. - Vol. 53, No. 8. - P. 991-995.
81. Lu Y., Foo L.Y. Rosmarinic acid derivatives from *Salvia officinalis* // *Phytochemistry*. - 1999. - Vol. 51, No. 1. - P. 91-94.
82. Ma J., Jin X., Yang L., Liu Z.L. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Zingiber officinale* // *Phytochemistry*. - 2004. - Vol. 65, No. 8. - P. 1137-1143.
83. Martin M., Dewick P.M. Biosynthesis of pterocarpan? Isoflavan and coumestan metabolites of *Medicago sativa*: the role of an isoflav-3-ene // *Phytochemistry*. - 1980. - Vol. 19, No. 11. - P. 2341-2346.
84. Merghem R., Jay M., Viricel M.R., Bayet C., Voirin B. n Five 8-C-benzylated flavonoids from *Thymus hirtus* (Labiatae) // *Phytochemistry*. - 1995. - Vol. 38, No. 3. - P. 637-640.
85. Mohamed K.M., Hassanean H.A., Ohtani K., Yamasaki K. Chalconol glucosides from seeds of *Trifolium alexandrinum* // *Phytochemistry*. - 2000. - Vol. 53, No. 3. - P. 401-404.
86. Mol J.N.M., Robbinst M.P., Dixon R.A., Veltkamp E. Spontaneous and enzymic rearrangement of naringenin chalcone to flavanone // *Phytochemistry*. - 1985. - Vol. 24, No. 10. - P. 2267-2269.
87. Petersen M., Simmonds M.S.J. Rosmarinic acid // *Phytochemistry*. - 2003. - Vol. 62, No. 2. - P. 121-125.
88. Rahman M.M., Qais N., Rashid M.A. A new benzylated chalcone from *Desmos chinensis* // *Fitoterapia*. - 2003. - Vol. 74, No. 5. - P. 511-514.
89. Roux D.G., Ferreira D. a-Hydroxychalcones as intermediates in flavonoid biogenesis: the significance of recent chemical analogies // *Phytochemistry*. - 1974. - Vol. 13, No. 10. - P. 2039-2048.
90. Saini K.S., Ghosal S. Naturally occurring flavan unsubstituted in the heterocyclic ring // *Phytochemistry*. - 1984. - Vol. 23, No. 11. - P. 2415-2421.
91. Yenesew A., Midiwo J.O., Guchu S.M., Heydenreich M., Peter M.G. Three isoflav-3-enes and a 2-arylbenzofuran from the root bark of *Erythrina burttii* // *Phytochemistry*. - 2002. - Vol. 59, No. 3. - P. 337-341.
92. Zhang P.C., Xu S.X. Flavonoid ketohexosefuranosides from the leaves of *Crataegus pinnaatifida* Bge. Var. Major N.E.Br. // *Phytochemistry*. - 2001. - Vol. 57, No. 8. - P. 1249-1253.
93. Williams A.H. Dibenzoylmethanes and flavones of *Malus* // *Phytochemistry*. - 1979. - Vol. 18, No. 11. - P. 1897-1898.

*Литвиненко В.И., д.х.н., профессор
(Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»)*

Історія вітчизняної фармації

К 100-летию со дня рождения Колесникова Дмитрия Григорьевича



В 2004 году исполнилось 100 лет со дня рождения профессора Дмитрия Григорьевича Колесникова — известного ученого-фитохимика, сотрудника УИЭФ - ВНИИХТЛС (ныне Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»).

Дмитрий Григорьевич Колесников родился в с. Боровая Боровского района Харьковской области 8 ноября 1904 года.

Трудовой, научный и жизненный путь Дмитрия Григорьевича тесно связан с УИЭФ - ВНИИХТЛС.

С 1928 года, по окончании Одесского фармацевтического института по специальности фармакохимик, Дмитрий Григорьевич прошел все ступени становления: ст. препаратора, лаборанта, ст. лаборанта, научного сотрудника, заведующего лабораториями фитохимии (с 1934 года) и изыскания растительных препаратов (до 1974 года), ст. научного сотрудника — консультанта (до 1984 года).

Одновременно Дмитрий Григорьевич исполнял обязанности заместителя директора института по научной части (1936-1940 гг. и 1941-1946 гг.), главного инженера Главного управления химико-фармацевтической промышленности Минздрава СССР (1946-1964 гг. по совместительству).

В 1954 году Дмитрий Григорьевич защитил диссертацию на тему «Гликозиды наперстянки пурпурной» и ему была присвоена ученая степень кандидата химических наук.

В 1965 году защищена докторская диссертация на тему «Получение и химическое изучение сердечно-сосудистых препаратов растительного происхождения» с присвоением ученой степени доктора фармацевтических наук.

В 1969 году Дмитрию Григорьевичу присвоено звание профессор.

Непросто перечислить все лекарственные препараты, созданные непосредственно Дмитрием Григорьевичем и под его руководством. Это коргликон, дигитоксин, кордигит, строфантин, аймалин, эрготал, раунатин, пастинацин, алантон, сироп крушины, кафиол, ламинарид и многие другие.

Важно отметить, что Дмитрий Григорьевич до последних дней жизни (1990 год) продолжал успешно работать над поиском и созданием новых лекарственных препаратов, охотно передавал свой богатейший научный и жизненный опыт молодым исследователям.

Д.Г. Колесников — основатель школы фитохимии в Украине. Он автор более 200 научных работ, имеет 30 авторских свидетельств. Им подготовлено 22 доктора и кандидата наук, среди них Прокопенко А.П., Чернобай В.Т., Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Макаревич И.Ф., Бугрим Н.А., Литвиненко В.И. и др.

Дмитрий Григорьевич награжден орденом «Трудового Красного Знамени», «Знак почета», медалью «За трудовую доблесть» и др.

Ученики Дмитрия Григорьевича Колесникова и все сотрудники ГП ГНЦЛС хранят светлую память о выдающемся ученом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ученые Украины — фармации. - Харьков: Основа, 1991. - С. 98-99.
2. Історія фармації України. - Харків: Прапор, 1999. - С. 488-489.
3. Харків фармацевтичний. - Харків: Золоті сторінки, 1999. - С. 210.
4. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учебное пособие. - СПб.: Спецлит, 2002. - 408 с.
5. Семенченко В.Ф. История фармации. — Москва, 2003. - 640 с.
6. Фармаком. — 2000. - № 1-3.

ПОПРАВКА

В № 3, 2004 журнала «Фармаком» в статье Гризодуба А.И., Леонтьева Д.А., Денисенко Н.В., Подпужникова Ю.В. «Рациональная схема валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта» в Таблице 2 (с. 7) была допущена техническая ошибка.

Приводим указанную таблицу и приносим извинения авторам и читателям.

Редакция

Таблица 2

Критические значения систематической и полной неопределенности методики анализа и параметров линейной зависимости $Y_i = b \cdot X_i + a$ для различных испытаний, $g = 9$ точек и различных допусков содержания B (КО – количественное определение, ОС – однородность содержания, Р – тест «Растворение»)

Испытание	Диапазон применения методики, %	Допуски содержания, (B), %	Предельная неопределенность, $\max \Delta_{As}$ %	Предельная систематическая погрешность, $\max \delta$ %	Критическое значение, RSD_o , %	Критическое значение, R_c	Критическое практически незначимое значение, a , %
Субстанции							
КО	80-120	1.0	0.32	0.10	0.53	0.99926	1.6
		1.5	0.48	0.15	0.79	0.99833	2.4
		2.0	0.64	0.20	1.06	0.99702	3.2
		2.5	0.80	0.26	1.32	0.99535	4.0
		3.0	0.96	0.31	1.58	0.99329	4.8
Готовые лекарственные средства							
КО	80-120	5	1.60	0.51	0.84	0.99810	2.6
		7.5	2.40	0.77	1.27	0.99571	3.8
		10	3.20	1.02	1.69	0.99236	5.1
		15	4.80	1.54	2.53	0.98273	7.7
		20	6.40	2.05	3.38	0.96909	10.2
ОС	70-130	9.26	2.96	0.95	1.56	0.99710	3.1
Р	55-135	9.26	2.96	0.95	1.56	0.99839	2.1
	60-135	9.26	2.96	0.95	1.56	0.99837	2.4
КО + ОС + Р	55-135	5	1.60	0.51	0.84	0.99952	2.1
		7.5	2.40	0.77	1.27	0.99893	2.1
		10	3.20	1.02	1.56	0.99837	2.1
		15	4.8	1.54	1.56	0.99837	2.1
		20	6.40	2.05	1.56	0.99837	2.1
КО + ОС + Р	60-135	5	1.60	0.51	0.84	0.99946	2.4
		7.3	2.34	0.75	1.23	0.99885	2.4
		7.5	2.40	0.77	1.27	0.99878	2.4
		10	3.20	1.02	1.56	0.99814	2.4
		15	4.80	1.54	1.56	0.99814	2.4
		20	6.40	2.05	1.56	0.99814	2.4