



Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік
фармацевтика академиясының

ХАБАРШЫСЫ

• ВЕСТНИК •

“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy

REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

ТОМ II

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

№3(68), 2014

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК ФАРМАЦЕВТИКА
АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

№ 3 (68), 2014, ТОМ II

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy
REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

Основан с мая 1998 г.

Учредитель:

«Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Южно-Казakhstanская
государственная фармацевтическая
академия»

Журнал зарегистрирован
Министерством связи и информации
Республики Казахстан
Регистрационное свидетельство
№11321-ж от 24.02.2011 года.
ISSN 1562-2967

«Вестник ЮКГФА» зарегистрирован в
Международном центре по регистрации
серийных изданий ISSN(ЮНЕСКО,
г.Париж,Франция), присвоен
международный номер ISSN 2306-6822
Журнал индексируется в КазБЦ;
в международной базе данных
Information Service, for Physics,
Electronics and Computing (InspecDirect)

Адрес редакции:

160019 Республика Казахстан,
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1
Тел.: 8(725-2) 40-22-08, 40-82-22(113)

Факс: 40-82-19

E-Mail: medacadem@rambler.ru

Тираж 300 экз. Журнал отпечатан в
типографии ОФ «Серпилис»,
г. Шымкент.

Главный редактор

Сексенбаев Б.Д., доктор мед. наук., профессор, академик
КазНАЕН

Заместитель главного редактора

Нурмашев Б.К., кандидат медицинских наук

Редактор научного журнала

Шаймерденова Р.А., член Союзов журналистов СССР и
Казахстана

Редакционная коллегия:

Анартаева М.У., доктор мед.наук, доцент
Булешов М.А., доктор мед наук, профессор
Душанова Г.А., доктор мед.наук, профессор
Карабеков А.К., доктор мед.наук, профессор
Махатов Б.К., доктор фарм.наук, профессор, академик
КазНАЕН

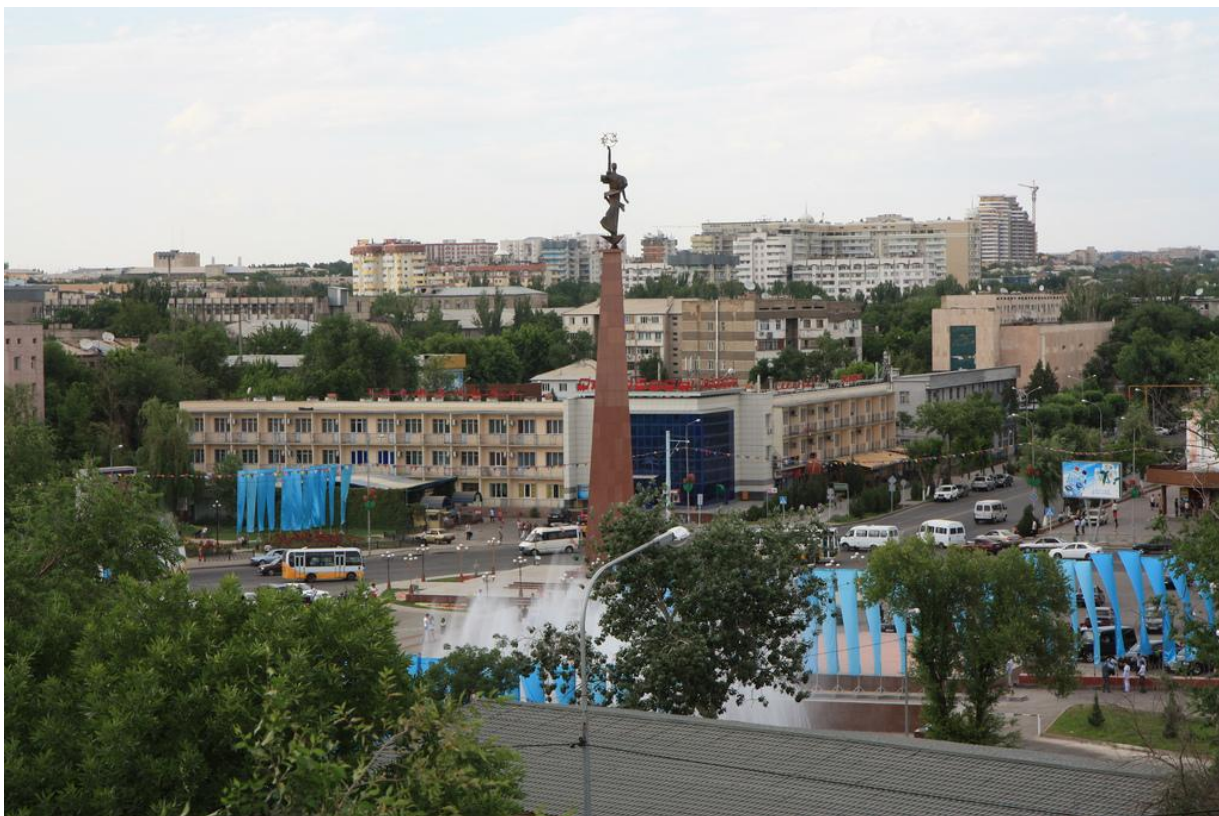
Ордабаева С.К., доктор фарм.наук, профессор
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор
Оспанова С.А., доктор мед.наук, профессор
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук, профессор
Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

Редакционный совет:

Азизов И.К., д.фарм. н., профессор (г. Ташкент, Узбекистан)
Галимзянов Х.М., д.м.н., профессор (г. Астрахань, Россия)
Gasparyan Armen Y., MD, PhD, FESC, Associated
Professor (Dudley, UK)

Гладух Е.В., д.фарм.н., профессор (г. Харьков, Украина)
Исупов С.Д., д.фарм.н., профессор (г. Душанбе,
Таджикистан)

Дроздова И.Л., д.фарм.н., профессор (г. Курск, Россия)
Корчевский А. Phd, Doctor of Science(г. Колумбия, США)
Костенко Н.В., д.м.н., профессор (г. Астрахань, Россия)
Маркарян А.А., д.фарм.н., профессор (г. Москва, Россия)
Попков В.А., д.фарм.н., профессор (г. Москва, Россия)
Тихонов А.И., д.фарм.н., профессор (г. Харьков, Украина)
Чолпонбаев К.С., д.фарм.н., проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
Nannette Turner, Phd.MPH(г. Колумбия, США)
Шнитовска М., Prof., Phd., M.Pharm (г. Гданьск, Республика
Польша)



Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясына - 35 жыл!
"Фармацевтикалық білім, ғылым және өндіріс - "Қазақстан-2020" стратегиясы
бағытында" халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы"
Қазақстан Республикасы, Шымкент, 23-24 қазан 2014 жыл

Южно-Казakhstanская государственной фармацевтической академии – 35 лет!
Международная научно-практическая конференция "Фармацевтическое образование,
наука и производство - ориентир на стратегию "Kazakhstan-2020"
23-24 октября 2014 года, Шымкент, Республика Казахстан

South – Kazakhstan State Pharmaceutical Academy – 35 years!
International Scientific and Practical Conference "Pharmaceutical education, science and
production – a reference to the strategy "Kazakhstan – 2020"
October 23-24, 2014, Shymkent, Republic of Kazakhstan

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА, БЕЗОПАСНОСТИ И
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УДК 37.013.2

J. Jampilek – Assoc. Prof., Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Palackeho 1/3, 612 42 Brno, Czech Republic; e-mail: jampilekj@vfu.cz

I. Zadrazilova – Dr., Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Palackeho 1/3, 612 42 Brno, Czech Republic; e-mail: jampilekj@vfu.cz

J. Kos – Dr., Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Palackeho 1/3, 612 42 Brno, Czech Republic; e-mail: jampilekj@vfu.cz

T. Gonec – Ph.D., Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Palackeho 1/3, 612 42 Brno, Czech Republic; e-mail: jampilekj@vfu.cz

DESIGN, SYNTHESIS AND ANTI-STAPHYLOCOCCUS ACTIVITY OF
HYDROXYNAPHTHALENECARBOXANILIDES

SUMMARY

Several series of ring-substituted hydroxynaphthalenecarboxanilides were prepared by microwave-assisted synthesis. Primary *in vitro* antimicrobial screening of all the compounds against three clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* demonstrated promising activity some of these compounds. Generally it can be concluded that compounds substituted in the anilide part by lipophilic and/or electron-withdrawing moieties proved to have significant biological activity.

Keywords: hydroxynaphthalenecarboxanilides, microwave synthesis, *in vitro* antibacterial activity, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, structure-activity relationships.

Objectives

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become one of the most common clinically relevant bacterial pathogen isolated almost all over the world. Recent studies have shown that, despite antibacterial therapy, MRSA infections are still associated with serious clinical consequences, especially treatment failure, higher morbidity and mortality (up to 40%) [1], prolonged hospitalization (1.5-fold longer length of stay than for susceptible strains) [2], increased health care costs (\$21,577 versus \$11,668 for susceptible strains) [2], etc. The emergence of MRSA (and vancomycin-resistant *S. aureus* as well) makes the discovery of new molecular scaffolds a priority, and the current situation even necessitates the re-engineering and repositioning of some old drug families to achieve effective control of these bacteria [3].

The discovery of salicylanilides dates back to phenol and research for new antiseptics. Step by step, to improve disinfectant properties, a large number of substituted compounds was prepared culminating in the synthesis of niclosamide (2',5-dichloro-4'-nitrosalicylanilide) in 1955 as a potent molluscicide and taenicidal drug [4]. Nowadays, salicylanilides are known as a class of aromatic compounds possessing a wide range of interesting biological activities, such as anthelmintic [5], antibacterial/antimycobacterial [6-11], antifungal [6,9,12], antiviral [13,14], and herbicidal [9,15,16] among others. Multiple mechanisms are responsible for the activity of these compounds [8,13,14,17-19], although the appropriate mechanism of action causing the overall biological activities of these compounds has not been explained so far.

Promising results of biological screening of some salicylanilides [6-12] inspired us to prepare and evaluate ring-substituted hydroxynaphthalenecarboxanilides [20-24]. The design of these compounds is based on ring analogy with salicylanilides (2-hydroxy-*N*-phenylbenzamide). Primary *in vitro* screening of the synthesized compounds was performed against *S. aureus* ATCC 29213 (vancomycin-susceptible, methicillin-susceptible) and three clinical isolates of MRSA (vancomycin-susceptible, methicillin-resistant).

Materials and methods

Chemistry: Hydroxynaphthalenecarboxylic acid (5.3 mM, Sigma-Aldrich) was suspended in dry chlorobenzene (30 mL) at ambient temperature and phosphorus trichloride (2.7 mM), and the corresponding substituted aniline (5.3 mM, Sigma-Aldrich) was added dropwise. The reaction mixture was transferred to

the microwave reactor, where the synthesis was performed (1st phase: 10 min, 100 °C, 100 W; 2nd phase: 15 min, 120 °C, 500 W; 3rd phase: 20 min, 130 °C, 500 W). Then the mixture was cooled to 50 °C, and then the solvent was removed to dryness under reduced pressure. The residue was washed with hydrochloride acid and water. The crude product was recrystallized from EtOH [21,22,24]. The prepared compounds were confirmed by IR, NMR and HR-MS spectrometry. Physicochemical characteristics/molecular descriptors such as lipophilicity (expressed as log *P*) and electronic parameters (expressed as Hammett's σ parameters) of all the compounds were predicted using ACD/Percepta ver. 2012 (Advanced Chemistry Development, Toronto, ON, Canada, 2012).

In vitro antibacterial testing: The synthesized compounds were evaluated for *in vitro* antibacterial activity against representatives of multidrug-resistant bacteria, clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 63718, SA 630 and SA 3202 that were obtained from the National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 was used as a reference and quality control strain. Ampicillin (Sigma-Aldrich) was used as the standard. Prior to testing, each strain was passaged onto nutrient agar (Oxoid, Hampshire, UK) with 5% of bovine blood, and bacterial inocula were prepared by suspending a small portion of bacterial colony in sterile phosphate buffered saline (pH 7.2–7.3). The cell density was adjusted to 0.5 McFarland units using a densitometer (Densi La Meter, LIAP, Riga, Latvia). The final inoculum was made by 1:20 dilution of the suspension with the Mueller-Hinton broth (MH broth). The compounds were dissolved in DMSO (Sigma), and the final concentration of DMSO in the MH broth (Oxoid) did not exceed 2.5% of the total solution composition. The final concentrations of the evaluated compounds ranging from 256 $\mu\text{g/mL}$ to 0.008 $\mu\text{g/mL}$. The broth dilution micro-method modified according to NCCLS guidelines [25] in MH broth was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC). Drug-free controls, sterility controls and controls consisted of MH broth and DMSO alone were included. The determination of results was performed visually after 24 h of static incubation in the darkness at 37 °C in an aerobic atmosphere. The MICs were defined as the lowest concentration of the compound at which no visible bacterial growth was observed.

Results

Several series of ring-substituted hydroxynaphthalenecarboxanilides were prepared by microwave-assisted synthesis, see Scheme 1 [21,22,24], and thus preparation of the target compounds was carried out in only one step with excellent yields for short time.

Scheme 1 - Synthesis of ring-substituted hydroxynaphthalenecarboxanilides.

The discussed compounds were evaluated for their anti-*Staphylococcus* activity. Some of tested compounds showed the anti-MRSA activity against the tested strains comparable or higher than the standard ampicillin (>46 μM). Within series 3- and 6-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides, 3-hydroxy-*N*-(2-methoxyphenyl)-naphthalene-2-carboxamide [21] and 6-hydroxy-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]naphthalene-2-carboxamide showed biological activity (MIC = 55 μM and MIC = 48 μM respectively) against *S. aureus* as well as all the MRSA strains. The physicochemical characteristics of these compounds are log *P* = 4.61, $\sigma_{2\text{-OCH}_3}$ = -0.28 and log *P* = 4.17, $\sigma_{3\text{-CF}_3}$ = 0.43, respectively. Among 2-hydroxynaphthalene-1-carboxanilides [22] derivatives substituted by 2-NO₂ (log *P* = 4.45, σ = 0.77), 3-NO₂ (log *P* = 4.50, σ = 0.71), 4-Br (log *P* = 5.31, σ = 0.23) and 4-CF₃ (log *P* = 5.27, σ = 0.51 μM) demonstrated activity, especially against MRSA, that was comparable with or higher (MICs ranged from 26 to 52 μM) than that of the standard ampicillin. It is important to note that within series of ring-substituted 1-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides no anti-*Staphylococcus* activity was observed, although these derivatives demonstrated promising activity against a wide spectrum of mycobacterial strains [23].

Conclusions

Based on the results and structure-activity relationships, it can be generally stated that anti-MRSA activity is dependent on position of phenolic moiety on naphthalene scaffold (i.e. acidity involved) and it seems to be also positively influenced by higher lipophilicity of compounds with simultaneous substitution of the anilide ring by electron-withdrawing moieties. Thus they can be considered as lead compounds for the subsequent design of novel antimicrobial agents.

Acknowledgments

This study was supported by the IGA VFU Brno 96/2012/FaF, 37/2014/FaF, 52/2014/FaF.

REFERENCES

1. Kaku N., Yanagihara K., Morinaga Y., Yamada K., Harada Y., Migiyama Y., Nagaoka K., Matsuda J., Uno N., Hasegawa H., Miyazaki T., Izumikawa K., Kakeya H., Yamamoto Y., Kohno S. Influence of antimicrobial regimen on decreased in hospital mortality of patients with MRSA bacteremia //J. Infect. Chemother. – 2014. – V. 20. – №. 6. – P. 350-355.
2. Lodise T. P., McKinnon P. S. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with Staphylococcus aureus bacteremia //Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – V. 52 – №. 2. – P. 113-122.
3. Wilcox M. H. MRSA new treatments on the horizon: Current status //Injury. – 2011. – V. 42. – №. Special Issue 5. – P. S42-S44.
4. Anand N., Sharma, S. Salicylanilides, in: Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs //Pharmacochem. Libr. – 1997. – V. 25. – P. 239-257.
5. Bartram D. J., Leathwick D. M., Taylor M. A., Geurden T., Maeder S. J. The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes //Vet. Parasitol. – 2012. – V. 186 – №. 3-4. – P. 151-158.
6. Vinsova J., Imramovsky A., Buchta V., Ceckova M., Dolezal M., Staud F., Jampilek J., Kaustova J. Salicylanilide acetates: Synthesis and antibacterial evaluation //Molecules. – 2007. – V. 12 – №. 1. – P. 1-12.
7. Imramovsky A., Vinsova J., Monreal-Ferriz J., Dolezal R., Jampilek J., Kaustova J., Kunc F. New antituberculotics originated from salicylanilides with promising in vitro activity against atypical mycobacterial strains //Bioorg. Med. Chem. – 2009. – V. 17. – №. 10. – P. 3572-3579.
8. Cheng T. J. R., Wu Y. T., Yang S. T., Lo K. H., Chen S. K., Chen Y. H., Huang W. I., Yuan C. H., Guo C. W., Huang L. Y., Chen K. T., Shih H. W., Cheng Y. S. E., Cheng W. C., Wong C. H. High-throughput identification of antibacterials against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and the transglycosylase //Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18 – №. 24. – P. 8512-8529.
9. Otevrel J., Mandelova Z., Pesko M., Guo J., Kralova K., Sersen F., Vejsova M., Kalinowski D., Coffey A., Csollei J., Richardson D. R., Jampilek J. Investigating the spectrum of biological activity of ring-substituted salicylanilides and carbamoylphenylcarbamates //Molecules. – 2010. – V. 15. – №. 11. – P. 8122-8142.
10. Imramovsky A., Pesko M., Kralova, K., Vejsova M., Stolarikova J., Vinsova J., Jampilek J. Investigating spectrum of biological activity of 4- and 5-chloro-2-hydroxy-N-[2-(arylamino)-1-alkyl-2-oxoethyl]benzamides //Molecules. – 2011. – V. 16. – №. 3. – P. 2414-2430.
11. Pauk K., Zadrazilova I., Imramovsky A., Vinsova J., Pokorna M., Masarikova M., Cizek A., Jampilek J. New derivatives of salicylamides: Preparation and antimicrobial activity against various bacterial species //Bioorg. Med. Chem. – 2013. – V. 21. – №. 21. – P. 6574-6581.
12. Imramovsky A., Vinsova J., Monreal-Ferriz J., Buchta V., Jampilek J. Salicylanilide esters of N-protected amino acids as novel antimicrobial agents //Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – №. 2. – P. 348-351.
13. Liu Y., Donner P. L., Pratt J. K., Jiang W. W., Ng T., Gracias V., Baumeister S., Wiedeman P. E., Traphagen L., Warrior U., Maring C., Kati W. M., Djuric S. W., Molla A. Identification of halosalicylamide derivatives as a novel class of allosteric inhibitors of HCV NS5B polymerase //Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – №. 11. – P. 3173-3177.
14. Wu C. J., Jan J. T., Chen C. M., Hsieh H. P., Hwang D. R., Liu H. W., Liu C. Y., Huang H. W., Chen S. C., Hong C. F., Lin R. K., Chao Y. S., Hsu J. T. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide //Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – V. 48. – №. 7. – P. 2693-2696.
15. Imramovsky A., Pesko M., Monreal-Ferriz J., Kralova K., Vinsova J., Jampilek J. Photosynthesis-inhibiting efficiency of 4-chloro-2-(chlorophenylcarbamoyl)phenyl alkylcarbamates //Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – V. 21. – №. 15. – P. 4564-4567.
16. Kralova K., Perina M., Waisser K., Jampilek J. Structure-activity relationships of N-benzylsalicylamides for inhibition of photosynthetic electron transport //Med. Chem. – 2014 – V. 10, in press.
17. Macielag M. J., Demers J. P., Fraga-Spano S. A., Hlasta J. D., Johnson G. S., Kanojia M. R., Russell K. R., Sui Z., Weidner-Wells A. M., Werblood H., Foleno B. D., Goldschmidt R. M., Loeloff M. J.,

- Webb G. C., Barrett J. F. Substituted salicylanilides as inhibitors of two-component regulatory systems in bacteria //J. Med. Chem. – 1998. – V. 41. – №. 16. – P. 2939-2945.
18. Kauppi A. M., Nordfelth R., Uvell H., Wolf-Watz H., Elofsson M. Targeting bacterial virulence: Inhibitors of type III secretion in *Yersinia* //Chem. Biol. – 2003. – V. 10. – №. 3. – P. 241-249.
19. Kratky M., Vinsova J., Novotna E., Mandikova J., Wsol V., Trejtnar F., Ulmann V., Stolarikova J., Fernandes S., Bhat S., Liu J. O. Salicylanilide derivatives block *Mycobacterium tuberculosis* through inhibition of isocitrate lyase and methionine aminopeptidase //Tuberculosis. – 2012. – V. 92. – №. 5. – P. 434-439.
20. Gonec T., Bobal P., Pesko M., Guo J., Kralova K., Kos J., Coffey A, Kollar P, Jampilek J. Investigating the spectrum of biological activity of substituted quinoline-2-carboxamides and their isosteres //Molecules. – 2012. – V. 17. – №. 1. – P. 613-644.
21. Kos J., Zadrazilova I., Pesko M., Keltosova S., Gonec T., Bobal P., Kollar P., Cizek A., Kralova K., Jampilek J. Antibacterial and herbicidal activity of ring-substituted 3-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides //Molecules. – 2013. – V. 18. – №. 7. – P. 7977-7997.
22. Gonec T., Kos J., Zadrazilova I., Pesko M., Govender R., Kollar P., Imramovsky A., O'Mahony J., Coffey A., Cizek A., Kralova K., Jampilek J. Antibacterial and herbicidal activity of ring-substituted 2-hydroxynaphthalene-1-carboxanilides //Molecules. – 2013. – V. 18. – №.8. – P. 9397-9419.
23. Gonec T., Kos J., Zadrazilova I., Pesko M., Keltosova S., Kollar J., Cizek A., Kralova K., Jampilek J. Antimycobacterial and herbicidal activity of ring-substituted 1-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides //Bioorg. Med. Chem. – 2013. – V. 21. – №. 21. – P. 6531-6541.
24. Gonec T., Kos J., Nevin E., Govender R., Pesko M., Kushkevych I., Kollar P., O'Mahony J., Kralova K., Coffey A., Jampilek J. Preparation and biological properties of ring-substituted naphthalene-1-carboxanilides //Molecules 2014. – V. 19. – №. 7. – P. 10386-10409.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, approved standard-ninth edition //Document M07-A9 PK, CLSI, Wayne, PA, USA, 2012.

ТҮЙІН

Й. Ямпилек - Дәрілік заттар химия кафедрасының доценты, Фармацевтикалық факультет, Ветеринария және фармацевтикалық білімдер Университеті

Брно, Палакxо 1/3, 612 42 Бмо, Чех Республикасы; e-mail: jampilekj@vfu.cz

И. Задразилова- фарм.ғ.д., Дәрілік заттар химия кафедрасы, Фармацевтикалық факультет, Ветеринария және фармацевтикалық білімдер Университеті

Брно, Палакxо 1/3, 612 42 Бмо, Чех Республикасы; e-mail: jampilekj@vfu.cz

Й. Кос – фарм.ғ.д., Дәрілік заттар химия кафедрасы, Фармацевтикалық факультет, Ветеринария және фармацевтикалық білімдер Университеті

Брно, Палакxо 1/3, 612 42 Бмо, Чех Республикасы; e-mail: jampilekj@vfu.cz

Т. Гонек – фарм.ғ.к., Дәрілік заттар химия кафедрасы, Фармацевтикалық факультет, Ветеринария және фармацевтикалық білімдер Университеті

Брно, Палакxо 1/3, 612 42 Бмо, Чех Республикасы; e-mail: jampilekj@vfu.cz

ГИДРОКСИНАФТАЛЕНКАРБОКСИАНИЛИДТЕРДІ АЛУ, СИНТЕЗДЕУ ЖӘНЕ СТАФИЛОКОКТАРҒА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ

Микротолқын әдісі көмегімен гидроксинафталенкарбоксиханилидтердің бірнеше орнын басқан сериялары алынды. Алдын-ала *in vitro* жүргізілген микробтарға қарсы скрининг нәтижелері бойынша осы қосылыстар клиникалық материалдан бөлініп алынған метициллинге тұрақты *Staphylococcus aureus*-қа қарсы әсер көрсеткендігі анықталды. Молекуланың анилидты бөлігі немесе липофильды бөлігіндегі электрондардың ығысуымен алмасқан қосылыстар жоғары биологиялық белсенділік көрсетті.

Кілт сөздер: гидроксинафталенкарбоксиханилидтер, микротолқынды синтез, *in vitro* бактерияларға қарсы белсенділік, метициллин-тұрақты *Staphylococcus aureus*, құрылым-белсенділік байланысы.

РЕЗЮМЕ

- Й. Ямпилек** – доцент кафедры химии лекарственных препаратов, Фармацевтический факультет, Университет Ветеринарии и Фармацевтических наук
Брно, Палакехо 1/3, 612 42 Бмо, Чешская Республика; e-mail: jampilekj@vfu.cz
- И. Задразилова** – д.фарм., кафедра химии лекарственных препаратов, Фармацевтический факультет, Университет Ветеринарии и Фармацевтических наук
Брно, Палакехо 1/3, 612 42 Бмо, Чешская Республика; e-mail: jampilekj@vfu.cz
- Й. Кос** – д.фарм.н., кафедра химии лекарственных препаратов, Фармацевтический факультет, Университет Ветеринарии и Фармацевтических наук
Брно, Палакехо 1/3, 612 42 Бмо, Чешская Республика; e-mail: jampilekj@vfu.cz
- Т. Гонек** – к.фарм.н., кафедра химии лекарственных препаратов, Фармацевтический факультет, Университет Ветеринарии и Фармацевтических наук
Брно, Палакехо 1/3, 612 42 Бмо, Чешская Республика; e-mail: jampilekj@vfu.cz

РАЗРАБОТКА, СИНТЕЗ И ПРОТИВОСТАФИЛОКОККОВАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИНАФТАЛЕНКАРБОКСАНИЛИДОВ

С помощью микроволн получены несколько серий замещенных гидроксинафталенкарбоксанилидов. Предварительный противомикробный скрининг *in vitro* этих соединений показал эффективность в отношении метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, выделенных из клинического материала. Соединения, замещенные в анилидной части молекулы и/или со смещением электрона в липофильной части показали высокую биологическую активность.

Ключевые слова: гидроксинафталенкарбоксанилиды, микроволновый синтез, антибактериальная активность *in vitro*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, связь структура-активность.

УДК 615.453.6:615.22:615.254.1:54.062:543.42

- С.А. Анищенко** – соискатель кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, e-mail: avam40@ukr.net
- Н.Ю. Бевз** - к.фарм.н., доцент Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, e-mail: avam40@ukr.net
- В.А. Георгианц** - д.фарм.н., профессор Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, e-mail: avam40@ukr.net

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

АННОТАЦИЯ

Во II издание Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) внесена монография «Гидрохлортиазида таблетки», в которой описана методика количественного определения действующего вещества методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра. Данная работа посвящена использованию предлагаемой методики для количественного определения гидрохлортиазида в присутствии других активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), а именно ингибиторов ангиотензинпрев-ращающего фермента (ИАПФ) в таблетированных лекарственных формах.

Ключевые слова: спектрофотометрия, количественный анализ, гидрохлортиазид, гипотензивные средства.

Цель исследования. Экспериментально подтвердить возможность использования методики спектрофотометрического количественного определения гидрохлортиазида в таблетках, содержащих комбинацию одного из ИАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл) и гидрохлортиазида. Изучить влияние АФИ и вспомогательных веществ на количественную оценку гидрохлортиазида.

Существует несколько классификаций ИАПФ [1,5,6]. Наиболее популярна химическая классификация, согласно которой препараты подразделяются на основные группы в зависимости от того, какая функциональная группа (сульфгидрильная, карбоксильная) содержится в их молекулах. ИАПФ делят также на: лекарственные вещества, обладающие биологической активностью (каптоприл, лизиноприл) или непосредственно лекарства и пролекарства, которые превращаются в активные метаболиты после всасывания в ЖКТ. Например, эналаприл – пролекарство, эналаприлат - биологически активный метаболит. ИАПФ делят на гидрофильные и липофильные. От этих свойств зависит различная способность проникать и накапливаться в различных тканях, а также способ и скорость выведения из организма.

В зависимости от химической структуры и физико-химических свойств каптоприл - сульфгидрильный (-SH) ИАПФ, липофильный, лекарство, период полувыведения 3 часа, выводится из организма 10% печенью, 90% почками, максимальная концентрация в плазме крови через 1 час, максимальная разовая доза 150 мг; эналаприл - карбоксильный (C=O) ИАПФ, липофильный, пролекарство, период полувыведения 11 часов, выводится из организма 10% печенью, 90% почками, максимальная концентрация в плазме крови через 4 часа, максимальная разовая доза 40 мг; лизиноприл - карбоксильный (C=O) ИАПФ, гидрофильный, лекарство, период полувыведения 12 часов, выводится из организма 100% почками, максимальная концентрация в плазме крови через 6 часов, максимальная разовая доза 80 мг [1, 5].

Оптимальная эффективность фармакотерапии достигается комбинацией двух и более препаратов [2,3,4]. Для усиления эффекта ИАПФ применяют диуретики, в частности гидрохлортиазид. Одновременное присутствие в лекарственном средстве нескольких активных субстанций усложняет анализ препарата, поэтому актуальной является разработка высоко специфических методик количественного анализа, которые позволяют избежать взаимного влияния действующих ингредиентов на их определение.

Материалы и методы. Объекты исследования - таблетки «Каптоприл-КМП» серия 10312, «Липразид» серия 100614, «Эналаприл Н» серия 90412, стандартные образцы гидрохлортиазида, каптоприла, лизиноприла, эналаприла. Методы исследования: абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Аналитическое оборудование: спектрофотометр Evolution 60s, аналитические весы «Axis» модель ANG 200, мерная посуда класса А, реактивы и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям ГФУ.

Методика приготовления исследуемых растворов. К точной навеске порошка таблеток, эквивалентной 50 мг гидрохлортиазида, или к точной навеске стандартных образцов, добавляют 10 мл 0.1М раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 20 мин, доводят объем раствора водой до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.01М раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл. Оптическую плотность полученных растворов измеряют при длине волны 273 нм, компенсационный раствор - 0.01М раствор натрия гидроксида.

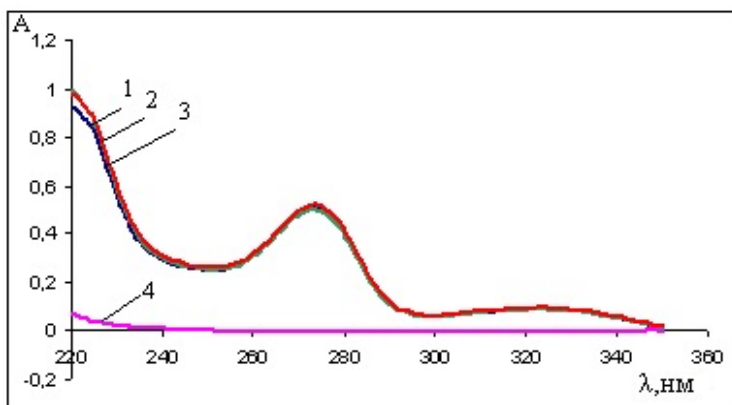


Рисунок 1 - УФ-спектры в 0.01М растворе натрия гидроксида: 0,05% раствора стандартного образца гидрохлортиазида (1), модельной смеси, содержащей 0,001% гидрохлортиазида и 0,0004% эналаприла (2), извлечения из таблеточной массы «Эналаприл Н» (3), 0,0004% раствора стандартного образца эналаприла (4)

Результаты и обсуждение. При записи УФ - спектров исследуемых растворов модельных смесей, извлечений из таблеток и стандартных образцов гидрохлортиазида, эналаприла, каптоприла, лизиноприла в области от 220 нм до 350 нм установлено, что максимум поглощения гидрохлортиазида наблюдается при длине волны 273 нм. При данной длине волны эналаприл (рис.1), каптоприл (рис.2) и лизиноприл (рис.3) практически не поглощают.

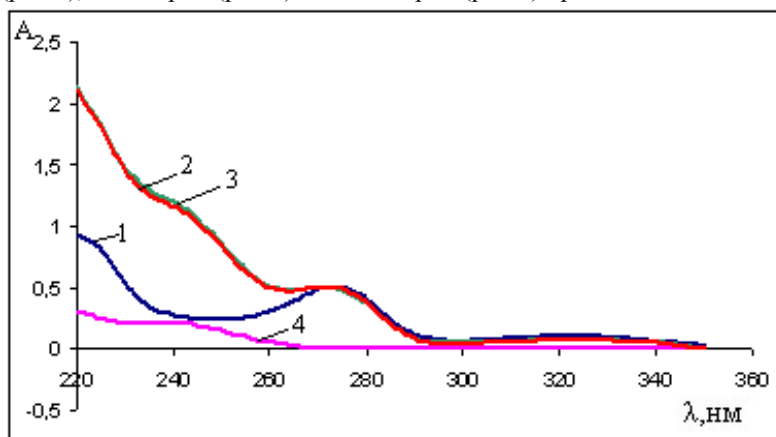


Рисунок 2 - УФ-спектры в 0.01М растворе натрия гидроксида: 0,05% раствора стандартного образца гидрохлортиазида (1), модельной смеси, содержащей 0,001% гидрохлортиазида и 0,004% каптоприла (2), извлечения из таблеточной массы «Капотиазид-КМП» (3), 0,004% раствора стандартного образца каптоприла (4)

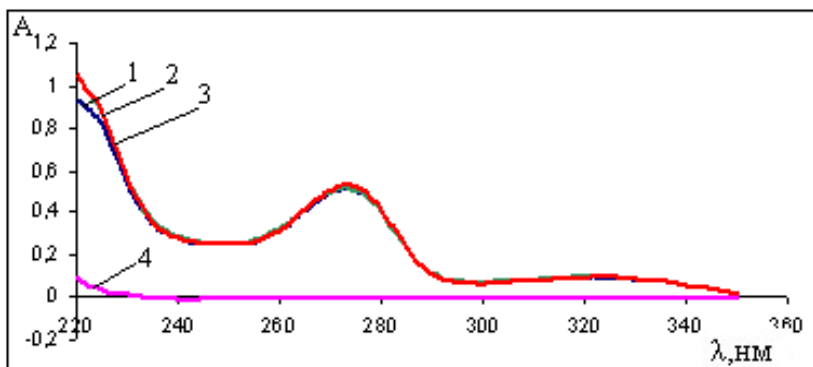


Рисунок 3 - УФ-спектры в 0.01М растворе натрия гидроксида: 0,05% раствора стандартного образца гидрохлортиазида (1), модельной смеси, содержащей 0,001% гидрохлортиазида и 0,0008% лизиноприла (2), извлечения из таблеточной массы «Липразид» (3), 0,0008% раствора стандартного образца лизиноприла (4)

ВЫВОДЫ.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что в комбинированных лекарственных формах с ИАПФ гидрохлортиазид можно количественно определить методом спектрофотометрии в среде 0,01М раствора натрия гидроксида, при длине волны 273 нм. Установлено, что ни АФИ, ни вспомогательные вещества таблеток не мешают ходу анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапевтической клинике [электронный ресурс] / М. С. Мальцева, Л. А. Мартимьянова, О. А. Власенко, В. Н. Савченко // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2009. – № 18.

2. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, Н. Ю. Тимофеева, А. М. Щикота // РМЖ. Кардиология. – 2011 – № 21.
3. Кобалава Ж. Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава // «Медицина неотложных состояний». – 2007. – № 3. – С. 10–12.
4. Преображенский Д. В. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика / Д. В. Преображенский, Т. М. Стеценко, Е. В. Тарыкина // Consilium Medicum. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2006. – Т. 08, № 5.
5. Корзун А. И. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ [электронный ресурс] / А. И. Корзун, М. В. Кириллова // Экология человека. – 2003. – № 2. – С. 16. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=6018>
6. Яблчанский Н. И. Артериальная гипертензия новый взгляд на ингибиторы АПФ [электронный ресурс] / Н. И. Яблчанский // Medicus Amicus. – 2007. – Режим доступа: http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art_hyper_1

ТҮЙІН

С.А. Анищенко – Ұлттық фармацевтика университеті, фармацевтикалық химия кафедрасының ізденушісі, Харьков қ., Украина, e-mail: avam40@ukr.net

Н.Ю. Бевз - фарм.ғ.к., Ұлттық фармацевтика университеті доценті, Харьков қ., Украина, e-mail: avam40@ukr.net

В.А. Георгиянц- фарм.ғ.д., Ұлттық фармацевтика университеті профессорі, Харьков қ., Украина, e-mail: avam40@ukr.net

КОМБИНИРЛЕНГЕН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР ҚҰРАМЫНДАҒЫ ГИДРОХЛОРТИАЗИД САНДЫҚ МӨЛШЕРІНІҢ ӘДІСТЕМЕСІН ЖАСАУ

Украина Мемлекеттік Фармакопеясының (УМФ) II басылымына «Гидрохлортиазид таблеткалары» монографиясы енгізіліп, ол жерде негізгі әсер етуші заттың сандық мөлшерін ультрақұлгін спектр аумағында спектрофотометрия әдісімен анықтау әдістемесі жазылған. Аталған жұмыс ұсынылған әдістемені қолдана отырып, гидрохлортиазидтың сандық мөлшерін басқа белсенді фармацевтикалық ингредиенттер (БФИ), атап айтқанда таблеттенген дәрілік түріндегі ангиотензинге айналу ферменті ингибиторы (ААФИ) қатысында анықтауға негізделген.

Түйін сөздер: спектрофотометрия, сандық мөлшері, гидрохлортиазид, гипотензивті заттар.

SUMMARY

S. A. Anischenko - researcher National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine avam40@ukr.net

N. Yu. Bevz - c. pharm.s.,d., National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine avam40@ukr.net

V. A. Georgiyants - d.farm.n, prof. , National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine avam40@ukr.net

DEVELOPMENT OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF HYDROCHLOROTHIAZIDE IN COMBINED PHARMACEUTICAL PRODUCTS

In the second edition of the Pharmacopoeia of Ukraine(SPhU) monograph of “Hydrochlorothiazide tablet” has been included, which describes the method for the quantitative determination of the active substance by spectrophotometry in the ultraviolet region of the spectrum. This work is devoted to use the proposed method for the quantitative determination of hydrochlorothiazide in the presence of other active pharmaceutical ingredients, namely angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACEI) in tablet dosage forms.

Keywords: the spectrophotometric method, quantitative determination, hydrochlorothiazide, antihypertensive drugs.

УДК: 615.011:615.453.6:54.062

Н.Ю. Бевз - к.фарм.н., доцент Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, natali.chek@mail.ru

А.В. Криванич – аспирант кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, natali.chek@mail.ru

В.А. Георгиянц-д.фарм.н., профессор Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, natali.chek@mail.ru

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА В ТАБЛЕТКАХ

Аннотация

В данной статье представлена разработка методики количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в комбинированных лекарственных формах, конкретно в таблетках в сочетании с парацетамолом, методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области спектра. Метод основан на различиях химических свойств парацетамола и фенилэфрина гидрохлорида, в частности на реакции образования производного антипирилхинонимина для фенолов с незамещенным пара-положением. Данная методика апробирована на модельной смеси препарата Антифлу и стандартном образце фенилэфрина гидрохлорида.

Ключевые слова: Спектрофотометрия, фенилэфрина гидрохлорид, комбинированные лекарственные формы, таблетки, количественное определение.

Цель исследования.

Фенилэфрина гидрохлорид – (1R)-1-(3-гидроксифенил)-2(метиламино)этанола гидрохлорид – адреномиметик, синтетический аналог гормонов надпочечников, осуществляет селективное стимулирующее действие преимущественно на постсинаптические α -адренорецепторы. Является единственным в мире безрецептурным адреномиметиком, поскольку в терапевтических дозах практически не оказывает системного действия [1].

Целью нашей работы является разработка простого, чувствительного и точного спектрофотометрического метода для определения фенилэфрина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах в присутствии парацетамола.

Материалы и методы.

Объектом исследования выбран комбинированный лекарственный препарат Антифлу таблетки серии 0280111213, стандартный образец субстанции фенилэфрина гидрохлорида (Unichem laboratories Ltd, Индия) серии PPRH/1104 от 01.10.10 и стандартные образцы парацетамола и хлорфенирамина малеата.

Аналитические исследования проводили методом абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре Evolution 60S v4.003. В ходе проведения работы использовали весы лабораторные электронные AXIS model ANG200, мерная посуда класса А. Реактивы и растворы, которые использовали при испытаниях, соответствовали требованиям ГФУ [2,3].

На стадии разработки методики спектрофотометрического определения фенилэфрина гидрохлорида в комбинированных лекарственных средствах нами была приготовлена модельная смесь, соответствующая по составу действующих веществ лекарственного препарату Антифлу.

Методика приготовления модельной смеси. 0,05 г фенилэфрина гидрохлорида, 3,25 г парацетамола, 0,02 г хлорфенирамина малеата помещают в мерную колбу на 50,0 мл, растворяют в дистиллированной воде, доводят тем же растворителем до метки и перемешивают. Аликвоту 0,5 мл полученного раствора переносят в делительную воронку. К аликвоте добавляют: 1 мл 1% раствора 4-аминоантипирина, 2 мл раствора аммония гидроксида разведенного, 0,5 мл калия феррицианида, 25 мл хлороформа и быстро взбалтывают. Хлороформное извлечение фильтруют в колбу на 25,0 мл, доводят до метки хлороформом и перемешивают.

Методика приготовления раствора сравнения. 0,05 г (точную навеску) СО фенилэфрина гидрохлорида растворяют в воде в мерной колбе на 50,0 мл. Аликвоту 0,5 мл полученного раствора переносят в делительную воронку. Далее поступают также, как описано выше, начиная со слов к аликвоте добавляют... .

Оптическую плотность полученных растворов измеряли при длине волны 460 нм.

В качестве компенсационного раствора используют хлороформное извлечение, содержащее смесь всех прибавляемых реактивов.

Результаты и обсуждение.

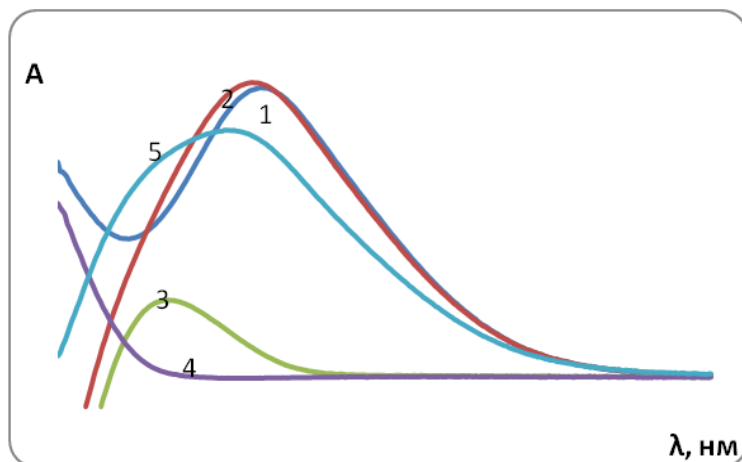
Из литературы известно, что для идентификации и количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в субстанции и лекарственных формах разработаны и успешно применяются простые и быстрые спектрофотометрические методики [4,5], а также метод высокоэффективной жидкостной хроматографии [6].

На способности фенолов легко вступать в реакцию окисления, основана реакция с 4-аминоантипирином в присутствии калия феррицианида [7] или солей меди [4]. Эта реакция используется не только для идентификации фенолов, имеющих свободное *para*-положение, но и может быть использована для количественного определения этих веществ [4,7].

Мы использовали данные свойства незамещенных *n*-фенолов для разработки методики количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в присутствии парацетамола.

Методика была апробирована нами на стандартном растворе и модельной смеси. Абсорбционный спектр поглощения раствора стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида и модельного раствора относительно компенсационного раствора в области от 350 до 650 нм характеризуются максимумом при длине волны 460 нм. Нами доказано, что парацетамол и хлорфенирамина малеат в данных условиях определению не мешают (рис.1).

При изучении абсорбционного спектра поглощения извлечения из таблеточной массы Антифлу нами установлено, что максимум поглощения смещается до 445 нм, что может свидетельствовать о влиянии на абсорбционный спектр вспомогательных веществ таблеток.



1 – модельного раствора; 2 – раствора стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида; 3 – раствора стандартного образца парацетамола; 4 – раствора стандартного образца хлорфенирамина малеата; 5 – раствора извлечения из таблеточной массы Антифлу

Рисунок 1 - Абсорбционный спектр поглощения.

ВЫВОДЫ.

1 Проведенные исследования подтвердили, что при взаимодействии фенилэфрина гидрохлорида с 4-аминоантипирином в присутствии калия феррицианида в аммиачной среде образуется комплекс красного цвета с максимумом поглощения в области 460 нм.

2 Данный метод является быстрым, простым, экономически выгодным для количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в присутствии парацетамола и хлорфенирамина малеата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2008. – 1206 с.

2. United States Pharmacopeia / National Formulary. (USP37-NF32) / The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD. – 2014. – P. 4278.
3. Державна Фармакопея України: стандарт/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Al-Sabha Theia'a N. Spectrophotometric Assay of Phenylephrine Hydrochloride Using 4-aminoantipyridine and Copper (II) / Theia'a N. Al-Sabha // Pak. J. Anal. Environ. Chem. – Vol. 11, Issue 1. – P. 1-7.
5. Beyene N.W. Sequential injection spectrophotometric determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical preparations / N. W.Beyene, and J. F. Van Staden // Talanta. – 2004. – Vol. 63. – P. 599-604.
6. El-Mossalamy E.H. Charge-transfer complexes of phenylephrine with nitrobenzene derivatives / E. H.El-Mossalamy // Spectrochimica Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2004. –Issue 60. – P. 1161-1167.
7. Коренман И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. – 2-е изд., пер. и доп. – М.: Химия, 1975. – 360 с.

ТҮЙІН

Н.Ю. Бевз - фарм.ф. к., Ұлттық фармацевтика университеті доценті, Харьков қ., Украина, natali.chek@mail.ru
А.В. Криванич – Ұлттық фармацевтика университетінің аспиранты, Харьков қ., Украина, natali.chek@mail.ru
В.А. Георгиянц-фарм.ф.д., ҰФУ профессорі, Харьков қ., Украина, natali.chek@mail.ru

ТАБЛЕТКА ҚҰРАМЫНДАҒЫ ФЕНИЛЭФРИН ГИДРОХЛОРИДЫНЫҢ САНДЫҚ МӨЛШЕРІН АНЫҚТАУ ӘДІСТЕМЕСІ

Аталған мақала комбинирлеген дәрілік препарат құрамындағы фенилэфрин гидрохлориды сандық мөлшерінің әдістемесін жасауға арналған, дәлірек айтқанда, парацетамолмен біріккен дәрілік препаратты абсорбциялық спектрофотометриямен спектрдің көрінетін аймағында анықтауға негізделген. Әдіс парацетамол мен фенилэфрин гидрохлоридінің химиялық қасиеттерінің әртүрлілігіне негізделген, атап айтқанда орын алмаспаған пара жағдайдағы фенолдардың антипирилхинонимин туындысының түзілу реакциясына негізделген. Әдістеме Антифлу дәрілік препаратының модельды қоспасы мен фенилэфрин гидрохлоридының стандартты үлгісінде анықталды.

Кілт сөздер: спектрофотометрия, фенилэфрин гидрохлориды, комбинирленген дәрілік түр, таблеткалар, сандық мөлшер.

SUMMARY

N. Yu. Bevz - c. pharm.s.,d., National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine natali.chek@mail.ru
A.V. Kryvanych - graduate student department of pharmaceutical chemistry National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine natali.chek@mail.ru
V. A. Georgiyants - d.f.s, prof., National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine natali.chek@mail.ru

DEVELOPMENT METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE IN TABLETS

This paper presents the development methods of quantitative determination of phenylephrine hydrochloride in combination dosage forms, particularly in tablets in combination with paracetamol, by absorption spectrophotometry in the visible region of the spectrum. The method is based on differences in the chemical properties of phenylephrine hydrochloride and acetaminophen, in particular antipirihonimin derivative formation reaction of phenols with unsubstituted para-position. This

technique was tested on a model mixture of the drug and Antiflu standard sample of phenylephrine hydrochloride.

Keywords: Spectrophotometry, phenylephrine hydrochloride, combined dosage form, tablets, quantification.

ОӘК 615.355: 577.152.352

А.К. Бошкаева-фарм.ғ.д., доцент, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы қ., ҚР, e-mail: kenes65@mail.ru

Р.А. Омарова-х.ғ.д., профессор, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы қ., ҚР, e-mail: kenes65@mail.ru

Қ.К. Кожанова-фарм.ғ.к., аға оқытушы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы қ., ҚР, e-mail: kenes65@mail.ru

С.Ш. Шакеев-доцент, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы қ., ҚР, e-mail: kenes65@mail.ru

А.Д. Масакбаев - Қазақстандық-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., ҚР
kenes65@mail.ru

ПЕНИЦИЛЛИНАЦИЛАЗА ФЕРМЕНТІН БӨЛІП АЛУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚҰРАСТЫРУ

АННОТАЦИЯ

Ферменттер сулы экстракция арқылы бактериялардан оңай алынатын белокты заттар болып табылады. Жасуша сыртының ферменттері бактериядан өте оңай алынады, ал жасуша ішілік ферменттердің алынуы жасуша қабырғасының өткізгіштік қабілетіне байланысты. Экстракция кезінде бактериялардың жасуша сырты ферменттерімен бірге экстрагентке басқа ерігіш заттарда өтеді, олар: амин қышқылдары, төмен молекулалы көмірсулар, тұздар, қышқылдар және т.б.

Ішек тықшасы *Escherichia coli* факультативті анаэробты, қоректі ортаға талғамсыз 37 °С – та және рН 7,2-7,4 болатын қарапайым қоректік орталарда жақсы өседі, сұйық ортада диффузды лайлану түрінде өседі және тығыз қоректік орталарда кәдімгі колониялар түзеді. Эшерихиоз диагноз қою үшін Эндо, Левин және т.б. дифференциалды диагностикалық орталар кең қолданылады.

Шикізат ретінде эшерихия колийді қолданамыз, себебі біріншіден, эшерихия колий басқа микроорганизмдермен салыстырғанда өзінен пенициллинацилаза ферментін үзіліссіз бөліп отырады, екіншіден, топырақ пен судың микробиологиялық көрсеткіші болып табылады, үшіншіден тоқ ішектегі қалыпты микрофлораның өкілі болып табылады. Етті пептонды сорпада өсірілген эшерихия колийден пенициллинацилазаны ферментін бөліп аламыз.

Кілт сөздер: *Escherichia coli*, фермент-пенициллинацилаза, экстракция әдісі, дифференциалды диагностикалық орталар, етті пептонды сорпа.

Жұмыстың мақсаты: Бактерия – эшерихия колийді өсіру, пенициллинацилаза ферментін бөліп алу.

Материалдар және әдістер.

Фильтрация бойынша шикізаттан өнімді бөліп алу, яғни бактерияның қабатындағы ферментті белгілі бір еріткіште ерітіп, кейін сүзу арқылы бөліп алу.

Нәтижесі мен сарапталуы.

Ағзада байқалатын барлық тіршілік белгілерін оның ішкі ортасында жүріп жатқан сан қилы реакциялардың тікелей нәтижесі деп қарауға болады. Бұл реакциялардың тіршілік қимылына сәйкес жылдамдықпен жүріп отыруы фермент арқылы жүзеге асады, яғни фермент дегеніміз организмдегі барлық химиялық реакциялардың жылдамдығын, бағытын және оның сипатын реттеп отыратын биологиялық катализатор. Алғашында фермент ашытқыдан алынғандықтан латын тіліндегі – *fermentum* ашытқы, *fermentatio* ашу деген сөзден шыққан. Фермент-субстратпен әрекеттескенде тұтас молекуласымен емес, үшіншілік құрылымындағы белгілі бір аймақ арқылы

әрекеттесіп, сәйкес өзгерістерге келтіреді. Субстратпен әрекеттесетін осы бір шектелген аймақты ферменттің активті орталығы дейміз. Активті орталық арқылы фермент өз субстратын таниды және катализдейді. Ферменттің субстратын танитын бөлігін апофермент, ал катализдейтін бөлігін кофермент деп атайды. Халықаралық биохимия одағы (IUB) барлық ферменттерді үлкен алты класқа бөлуді ұсынды. Қазіргі бар 2000-нан астам ферменттер сөзсіз осы алты класстың ішіндегі кез келген біреуіне жатады, теориялық жақтан айтқанда бұл алты класстың құрамына кірмейтін ферменттің болуы мүмкін емес.

Ферменттердің классификациясы: оксиредуктазалар, трансферазалар, гидролазалар, лиазалар, изомеразалар, лигазалар (синтегазалар).

Пеницилинацилаза гидралазалар класының пептидгидралазалар тобына жатады. Гидралазалар субстратты судың қатысуы арқылы ыдырататын ферменттер. Пептидгидралазалар ақуызды әртүрлі пептидтік байланыстарды гидролиздейтін ферменттер. Пеницилинацилаза ферменті медицина саласында екі мақсатта қолданылады: 1) антибиотиктермен шақырылған аллергияда қолданылады; 2) табиғи пенициллиннен 6-аминопенициллин қышқылын (6-АПК) алу үшін қолданылады.

Escherichia coli тудыратын аурулар (эшерихиоздар). Энтералды және парентеральды эшерихиозды ажыратады. Энтералды көбінесе ас қорыту жолдарын зақымдайтын жедел жұқпалы аурулар, оның қоздырғыштары *E. coli*-дің диарегенді штамдары болады. Парентералды кез келген мүшені зақымдаумен жүретін *E. coli*-дің шартты патогенді штамдарымен тудырады. Ішек таяқшасын Т. Эшерих ашты (1885)

E. coli-дің маңызы. Ішек таяқшасы - бұл, тоқ ішектегі қалыпты микрофлораның өкілі; бірқатар пайдалы қызметтер атқарады, соның ішінде ішек ауруын тудыратын бактерияларға, шіріткіш бактерияларға, *Candida* туыстығындағы саңырауқұлақтарға антагонист болып келеді, В, Е, К тобындағы витаминдерді синтездеуге қатысады, клетчатканы жартылай ыдыратады. Тоқ ішекте 02, 07, 09 және т.б. серологиялық топтарға жататын *E. coli* мекендейді. *E. coli* ғылыми және тәжірибелік мақсаттарда кең қолданылады, ол генетикалық инженерия мен биотехнологияда кеңінен қолданылатын жан-жақты генетикалық үлгі, нысана; сонымен қатар, оны қоршаған орта нысандарының фекалды ластануын анықтау үшін санитарлық көрсеткіш микроорганизмі ретінде қолданылады. Дегенмен *E. coli* адам ағзасына зиян келтіруі мүмкін. Тоқ ішекте мекендейтін шартты патогенді штамдар ағзаның иммунды жүйесі әлсірегенде асқорыту жолынан тыс әртүрлі ірінді қабыну ауруларды тудыруы мүмкін (циститтер, отиттер, менингиттер, тіпті коли-сепсис). Бұл ауруларды парентералдық эшерихиоздар деп атайды.

Ферменттік белсенділік. *E. coli* жоғарғы ферменттік белсенділікке ие. *E. coli* сыртқы ортаның әсерінсіз өзінен үзіліссіз пеницилинацилаза фермент бөліп отырады. Ал басқа бактериялар (стрептококк, стафилакокк) тек сыртқы ортаның әсерінен ғана өзінен пеницилинацилазаны бөліп отырады.

Патогенді факторлары. *E. coli* энтеротропты, нейротропты, пирогенді әсер ететін эндотоксин түзеді (ЭПТ тобы). ЭПТ тобы ащы ішек эпителиіне жабысып немесе адсорбцияланып экзотоксинді түзеді, ол ащы ішек қуысында су мен хлоридтің мөлшерден көп бөлінуіне алып келеді және натрийдің кері сіңірілуін бұзады, нәтижесінде ішектің жиырылуын, іш өту мен сусыздануды күшейтеді. Кейбір диарегенді эшерихияларда дизентерия қоздырғыштары сияқты бактериялардың жасушаларға енуіне себепкер болатын инвазиялық факторлар анықталған. ЭПТ ауру тудыруы нефротоксикалық әсерімен және қан кетумен де (геморрагия) анықталады. Патогенді факторларға адгезияға себепші болатын кірпікшелер (пили) мен ақуыздар және фагоцитозға кедергі жасайтын микрокапсула жатады. Шартты патогенді және диарегенді ішек таяқшалары антигенді құрылымымен және патогенді факторлар жиынтығымен ерекшеленеді.

Энтералды эшерихиоздар әртүрлі болуы мүмкін симптомсыздықтан токсикалық септикалыққа дейін. Колиэнтериттер ерте балалар өлімінің себептерінің бірі болып табылады.

Иммунитеті. Аурудан соң иммунитет тұрақсыз және ұзақ емес.

Емдеуі. *E. coli* тудыратын ауруларды емдеу үшін антибиотиктер қолданылады.

Сақтандыру. Санитарлық гигиеналық іс шаралар жүргізу.

Дақылды өсіру. Ішек таяқшасы факультативті анаэробты, қоректі ортаға талғамсыз 37 °С – та және рН 7,2-7,4 болатын қарапайым қоректік орталарда жақсы өседі және тығыз қоректік орталарда колониялар түзеді.

Ферменттердің иікі заттан алынуы.

Ферменттер сулы экстракция арқылы бактериялардан оңай алынатын белокты заттар болып табылады. Жасушасыртының ферменттері бактериядан өте оңай алынады, ал жасуша ішілік ферменттердің алынуы жасуша қабырғасының өткізгіштік қабілетіне байланысты. Экстракция кезінде бактериялардың жасушасырты ферменттерімен бірге экстрагентке басқа ерігіш заттарда өтеді, олар: аминқышқылдары, төмен молекулалы көмірсулар, тұздар, қышқылдар және т.б. Егер микроорганизмнен алынатын құрғақ затты 100 % деп есептесек, онда оның экстракция кезінде 22-23 % еріткіштерге өтеді, ал ферменттердің 90-95 % алынады сондықтан 1 г құрғақ заттың активтігі экстракциядан кейін 3,0-3,5 есеге артады. Жасушасыртылық ферменттердің экстракциясында әртүрлі әдістер қолданылады, біз бұл үрдісте фильтрация әдісін қолданамыз (1 - сурет).



1 – сурет - Ферменттердің шикі заттан алынуы

Экстракция процесі кезінде судың балансын құру. Экстракцияға кеткен судың көлемін, бастапқы экстракцияға алынған судан қалдық суды алу арқылы табамыз. $2,5 \text{ дм}^3$ су экстракция жасау үшін алсақ, одан $0,45 \text{ дм}^3$ су қалса демек $2,05 \text{ дм}^3$ су экстракциялауға кетті. Экстракция процесі біткеннен кейін әр перколятордан экстрагентті құйып алып өлшейміз : біріншісінен $0,28 \text{ дм}^3$, екіншісінен $0,29 \text{ дм}^3$, үшіншісінен $0,30 \text{ дм}^3$, экстрагент алынды. $0,28+0,29+0,30=0,87 \text{ дм}^3$. ш.з жібітуге кеткен су. $2,05-0,87 \text{ дм}^3 = 1,18 \text{ дм}^3$

Экстракция процесінде ш.з 22-23 % құрғақ заты ерітіндіге өтеді. Егер ш.з ылғалы 10 % деп алсақ, онда 150 г құрғақ заттын мөлшері $150-15=135$ г. Құрғақ заттың 23 % ерітіндіге өтті десек, онда перколяторда $135-31=104$ г құрғақ зат қалды.

Ферменттің активтілігін және әр перколятордағы экстракттың құрғақ затының мөлшерін анықтау.

Құрғақ заттың мөлшерін анықтау үшін зерттелетін затты тұрақты массаға жеткенше кептіреміз бірақ негізінен көп жағдайда құрғақ заттың мөлшерін анықтау үшін рефрактометрия әдісі қолданылады. Ферменттің активтілігін анықтағанда протеолитикалық активтілігін анықтаймыз.

Фермент-пенициллинацилазаның активтілігін анықтау. Ферменттің концентрлі ерітіндісін және пенициллиннің жартылай аналогының тұзын алып, тазартылған суда ерітеміз. Кейін стафилакоккус ауреус егілген қанды агардың алты жерінен төсеміз.

Үш тәуліктен кейін тәжірибеге алынған қанды агардың бірінші, екінші және үшінші тесігінде стафилакокктың колониясы өсіп тұр, ал төртінші, бесінші және алтыншы тесігінде стафилакокктың колониясының өсуін пенициллин аналогының тұзы тежеген. Демек, фермент – пенициллинацилаза активті болып шықты.

Тұжырымдар.

1. Пенициллинацилаза ферментін алудың оптимальді технологиясы құрастырылды. 2. Алынған заттың тұрақтылығы анықталды. 3. Ферментативтік активтілігі табылды. 4. Алынған затқа сапалық спецификация құрастырылды.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Willey J. Prescott's Principles of Microbiology /McGraw-Hill, 2009. – 968 p.
2. Saghee, M.R., Sandle, T. and Tidswell, E.C. (Eds.) (2011): *Microbiology and Sterility Assurance in Pharmaceuticals and Medical Devices*, New Delhi : Business Horizons
3. Безбородов А.М. Биотехнология продуктов микробного синтеза. Моногр. – М.: Агропромиздат, 1991. – 238 с.

РЕЗЮМЕ

- А.К. Бошкаева** - д.фарм.н., доцент, Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, г. Алматы, РК, e-mail: kenes65@mail.ru
- Р.А. Омарова** - д.х.н., профессор, Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, г. Алматы, РК, e-mail: kenes65@mail.ru
- Қ.К. Кожанова** - к.фарм н., старший преподаватель, Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, г. Алматы, РК, e-mail: kenes65@mail.ru
- С.Ш. Шакеев** - доцент, Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, г. Алматы, РК, e-mail: kenes65@mail.ru
- А.Д. Масакбаев** – Казахско-Российский медицинский университет г. Алматы, РК, e-mail: kenes65@mail.ru

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТА ПЕНИЦИЛЛИНАЗЫ

По ферментативной реакции исходного аминок-бета-лактама (6-АПК) с ацилирующим агентом использование фермента, иммобилизованного из бактерий *Escherichia coli*, перспективно как на стадии получения 6-АПК, так и на стадии получения производного бета-лактама. Выделен фермент с последующим отделением от реакционной массы, содержащей кристаллические компоненты.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, фермент-пенициллинацилаза, способ экстракции, дифференциальная диагностика середины, бульон пептонды.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF SELECTION OF ENZYME OF PENICILLINASE

- A.K. Boshkaeva** - d.pharm.s., docent, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov Kazakhstan-Russian Medical University kenes65@mail.ru
- R.A. Omarova** - d.c.s., professor, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov Kazakhstan-Russian Medical University kenes65@mail.ru
- K.K. Kozhanova** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov Kazakhstan-Russian Medical University kenes65@mail.ru
- C.Sh. Shakeev** - c.pharm.s., senior lecture, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov Kazakhstan-Russian Medical University kenes65@mail.ru
- A.D. Masakbaev** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov Kazakhstan-Russian Medical University kenes65@mail.ru

Based on the enzymatic reaction source of the amino-bethalactame (6-aminopenicillane acid, 6-APA) with an acylating agent, the use of enzymes immobilized the bacteria *Escherichia Coli* is prospectively both as at the stage of 6-aminopenicillane acid as at the stage of the bethalactame derivative obtaining. The enzyme was isolated following by his separation from the reaction mixture containing the reaction mixture containing the crystalline components.

Key words: *Escherichia coli*, of enzyme of penicillinase, method of extraction, differential diagnostika middles, clear soup.

УДК 547.82

А.В. Давлетьярова - к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа, Башкортостан *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

Г.Р. Хайретдинова - Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа, Башкортостан *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

А.Р. Валиева - к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа, Башкортостан *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЭЖХ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИМЕТИЛПИРИДИНА

АННОТАЦИЯ

Исследована возможность применения метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализе пиридоксина гидрохлорида. В результате получены хроматограммы с четкими пиками и временем удерживания при использовании в качестве элюента смеси ацетонитрил-вода на обращенно-фазной хроматографической колонке, наполненной силикагелем С18, и спектрофотометрическом детектировании.

Ключевые слова: производные пиридина, анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Производные пиридина широко применяются в медицине как лекарственные средства (1). Представителями группы являются кислота никотиновая (ее амид и диэтиламид (никетамид), пикамилон), а также производные изоникотиновой кислоты природного и синтетического происхождения, витаминные препараты производные оксиметилпиридинов и другие препараты. В связи с ростом выпуска на рынке разнообразных лекарственных средств, в том числе, производных пиридина, возрастают и требования к безопасности, эффективности и качеству лекарственных препаратов. Возникает необходимость в применении более чувствительных и селективных методов анализа. Одним из таких методов является метод жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (2). Метод ВЭЖХ в настоящее время все шире применяется в анализе лекарственных средств. В анализе производных пиридина данный метод рекомендован для количественного определения субстанции пиридоксина гидрохлорида (3).

На базе кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ начаты исследования в области анализа лекарственных средств методом ВЭЖХ. Время выхода компонента из колонки при одних и тех же условиях разделения постоянно и служит характеристикой данного компонента (качественный анализ), а площадь пика - пропорциональна количеству данного компонента в пробе (количественный анализ).

Цель исследования.

Определить возможность качественного анализа субстанции и раствора для инъекций пиридоксина гидрохлорида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материалы и методы.

Аналізу подвергались лекарственные средства, соответствующие требованиям государственной фармакопеи и фармакопейных статей (4-9).

Объекты исследования: Пиридоксина гидрохлорид, субстанция. Раствор пиридоксина гидрохлорида 5%.

Состав: пиридоксина гидрохлорида 50 г. Воды для инъекций до 1 л

Оборудование: жидкостной хроматограф LC-20 "Prominence" фирмы Shimadzu. Хроматографические колонки - обращенно-фазные, заполненные силикагелем С18 с привитыми гидрофобными группами. Подвижная фаза, элюент - ацетонитрил-вода в соотношении 5:5. Концентрация растворов для введения в хроматограф составляла 20мкг/л. Исследование проводили в интервале температур 20-25°C.

Для спектрофотометрического детектирования хроматограмм исследуемых соединений были использованы данные по максимумам поглощения в УФ области из соответствующих

фармакопейных статей. Детектирование проводили в УФ области с фиксированной длиной волны при 290 нм и 324 нм.

Таблица 1 - Данные хроматограммы пиридоксина гидрохлорида, субстанции Detector A Ch1 290 nm

Пик #	Время удерживания	Площадь	Высота	Площадь%	Высота%
1	2.200	552998	25986	100.00	100.00
Общий		552998	25986	100.00	100.00

Detector A Ch2 324 nm

Пик #	Время удерживания	Площадь	Высота	Площадь%	Высота%
1	2.199	337521	16592	100.00	100.00
Общий		337521	16592	100.00	100.00

Таблица 2 - Данные хроматограммы раствора пиридоксина гидрохлорида 5% Detector A Ch1 290 nm

Пик #	Время удерживания	Площадь	Высота	Площадь%	Высота%
1	2.218	311149	13344	100.00	100.00
Общий		311149	13344	100.00	100.00

Detector A Ch2 324 nm

Пик #	Время удерживания	Площадь	Высота	Площадь%	Высота%
1	2.215	190896	8310	100.00	100.00
Общий		190896	8310	100.00	100.00

Результаты и обсуждение.

Установлено, что для субстанции пиридоксина гидрохлорида при 290 нм время удерживания составляет 2.200 мин., при 324 нм - 2.199 мин., для раствора пиридоксина гидрохлорида 5% при 290 нм время удерживания 2.218 мин., при 324 нм - 2.215 мин. (табл. 1,2).

ВЫВОДЫ.

Таким образом, применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для качественного анализа субстанций и раствора для инъекций пиридоксина гидрохлорида, возможно. Четкие пики хроматограмм получены в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонках, заполненных силикагелем C18, элюент - ацетонитрил-вода в соотношении 5:5, концентрация вводимых растворов в хроматограф 20мкг/л при температуре 20-25°C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. - 16-е изд., перераб. и доп. - М. : Новая волна, 2012. - 1216 с. - ISBN 978-5-7864-0218-7.
2. Государственная фармакопея. XII издание. - М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2007.
3. Пиридоксина гидрохлорид, субстанция. Нормативный документ НД 42-7593-02. Такеда Кемикал Индастриз, Япония.
4. Пиридоксина гидрохлорид, субстанция. Фармакопейная статья ФС 42-0270-07-08.

ТҮЙІН

А.В. Давлетьярова - к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, Башкирия мемлекеттік медицина университеті РФ ДСМ, Уфа қ., Башқұртстан, *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

Г.Р. Хайретдинова - Башкирия мемлекеттік медицина университеті РФ ДСМ, Уфа қ., Башқұртстан, *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

А.Р. Валиева - к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, Башкирия мемлекеттік медицина университеті РФ ДСМ, Уфа қ., Башқұртстан, *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

ОКСИМЕТИЛПИРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАРЫ ТАЛДАУЫНДА ЖЭСХ ӘДІСІН ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІГІ

Пиридоксин гидрохлориді талдауында жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдісін қолдану мүмкіндігі зерттелген. Элюент ретінде ацетонитрил-су қосындысын қолдана отырып, C18 силикагелімен толтырылған кері-айналмалы фазалы хроматографиялық бағанада спектрофотометриялық детектирлеу жүргізу нәтижесінде айқын шындыры мен ұсталу уақыты көрсетілген хроматограмма алынды.

Кілт сөздер: пиридин туындылары, талдау, жоғары эффективті сұйықтық хроматография
SUMMARY

Davletyarova A.V – с. pharm. s., docent, Department of Pharmaceutical Chemistry courses with analytical and toxicological chemistries, Bashkir State Medical University of Russia, Ufa, Lenin str., 3, *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

Khairretdinova G.R - Bashkir State Medical University of Russia, Ufa, Lenin str., 3, *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

Valiyeva A.R - с. pharm. s., assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry courses with analytical and toxicological chemistries, Bashkir State Medical University of Russia, Ufa, Lenin str., 3, *e-mail*: farmchem_ufa@mail.ru

STUDY OF APPLICATION OF THE METHOD OF HPLC IN THE ANALYSIS OF DRUGS, OXYMETHYLPYRIDINE DERIVATIVES

The possibility of using HPLC in the analysis of pharmaceuticals pyridine derivatives. As a result, the chromatogram obtained with sharp peaks and retention time when using as eluent a mixture of acetonitrile-water to a reverse phase chromatography column, packed with C18 silica gel and spectrophotometric detection.

Keywords: pyridine derivatives, analysis, HPLC.

УДК 615.453.6:615.22:543.42:54.062

Н.Ю. Бевз - к.фарм.н., доцент, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

О.А. Вислоус - Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, olga-vislous@yandex.ru

В.А. Георгиянц - д.фарм.н., профессор, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА В ТАБЛЕТКАХ ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

АННОТАЦИЯ

Предложена экстракционно-фотометрическая методика количественного определения метопролола тартрата в таблетках. Методика основана на образовании ионного ассоциата с метиловым оранжевым, хлороформный раствор которого имеет максимум поглощения при длине волны 431 нм. В процессе работы подобраны реактивы для образования ионного ассоциата (0,1% раствор метилового оранжевого, фосфатный буферный раствор с рН 3,5). Методика позволяет

определить содержание метопролола тартрата в пределах концентрации от $22,0 \cdot 10^{-4}$ до $2,2 \cdot 10^{-3}$ г/мл. Изучена стабильность хлороформного раствора ионного ассоциата (стабилен в течение часа) и линейность, которая свидетельствуют о корректности методики количественного определения.

Ключевые слова: количественное определение, бета-адреноблокатор, метопролола тартрат, таблетки, экстракционно-фотометрический метод.

Метопролола тартрат – кардиоселективный β_1 -адреноблокатор. Применяется при ишемической болезни сердца, стенокардии, инфаркте миокарда, артериальной гипертензии, тахикардии. Количественное определение метопролола тартрата в таблетках проводят хроматографическим [1] и спектрофотометрическими методами [2]. Для количественной оценки метопролола тартрата в субстанции используют метод кислотно-основного титрования в неводной среде [3,4].

Цель исследования – разработка высокочувствительной, простой в исполнении экстракционно-фотометрической методики количественного определения метопролола тартрата в таблетках, основанной на измерении оптической плотности хлороформного раствора ионного ассоциата с метиловым оранжевым.

Материалы и методы.

В качестве объекта исследования использовали таблетки «Метопролол таблетки 50 мг» (Артериум, Украина), серия №68378 и стандартный образец метопролола тартрат (Индия), серии №Ф.07000048 999.

Реактивы: краситель метиловый оранжевый ч.д.а; вода очищенная; спирт 96%; аммония ацетат ч.д.а; фосфатный буферный раствор с $pH=3,5$; хлороформ.

Аналитическое оборудование: спектрофотометр Evolution 60S фирмы Thermo Fisher Scientific, США, потенциометр pH-150МИ, исследования проводили с использованием весов электронных лабораторных «AXIS» ANG 200 (Польша), мерной посуды класса А.

Методика. Приготовление исследуемого раствора метопролола тартрата. К точной навеске порошка таблеток, эквивалентной 50 мг, прибавляют 20 мл воды очищенной Р, встряхивают на протяжении 5 минут, доводят объем водой очищенной Р до 50,0 мл, перемешивают и фильтруют.

Аликвоту исследуемого раствора объемом 0,5 мл переносят в делительную воронку. Прибавляют 20 мл буферного раствора с $pH=3,5$, 3 мл 0,1% раствора метилового оранжевого, 10 мл хлороформа. Встряхивают в течение 5 минут и оставляют для разделения слоев. Хлороформную вытяжку фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу на 50 мл. Экстракцию хлороформом повторяют еще дважды, используя каждый раз по 10 мл хлороформа. Отфильтровывают через тот же фильтр в мерную колбу, доводят объем хлороформом до метки, перемешивают. Аналогично готовят раствор сравнения с использованием 0,05 г стандартного образца метопролола тартрата. Оптическую плотность полученного раствора измеряют при длине волны 431 нм относительно компенсационного раствора, на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора используют хлороформ.

Содержание метопролола тартрата в таблетках рассчитывали в граммах, в пересчете на среднюю массу одной таблетки.

Результаты и обсуждения.

Результаты количественного содержания метопролола тартрата в таблетках «Метопролол» приведены в таблице 1

Таблица 1 - Метрологические характеристики среднего результата метопролола тартрата в таблетках ($P=95\%$, $t(P,v)=2,57$)

v	\bar{x}	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
1	2	3	4	5	6	7	8
5	0,05	$6,7 \cdot 10^{-86}$	0,0003	0,00011	0,00027	0,00011	0,22

Как видно из данных таблицы относительная ошибка среднего результата $\pm 0,22\%$ не превышает нормы допустимых отклонений $\pm 7,5\%$, т.е. таблетки метопролола тартрата 50 мг по количественному содержанию соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Украины [5].

Проверка стабильности растворов является одним из элементов изучения робастности методики и должна проводиться перед началом изучения всех остальных валидационных характеристик. Для оценки робастности проверяли стабильность хлороформных растворов (исследуемого и стандартного) путем измерения по три раза с выниманием кюветы оптической плотности при длине волны 431 нм в течение часа через 15, 30, 45, 60 минут. Результаты статистической обработки экспериментальных данных и оценка их путем сравнения с критическими значениями приведены в табл.2.

Таблица 2 - Стабильность растворов во времени

t, мин розчину	исследования стабильности t, мин					Среднее	RSDt	Δt	δ _{max} , %
	0	15	30	45	60				
A _o	0,538	0,536	0,536	0,534	0,533	0,535	0,3852	0,8213	1,54
A	0,540	0,538	0,538	0,537	0,534	0,537	0,4076	0,8690	

Установлено, что анализируемые растворы стабильны в течение 60 минут.

Линейность изучали для 9 концентраций модельного раствора, которые охватывают диапазон от 80% до 120% от номинального содержания в препарате. На основе полученных данных строили график зависимости оптической плотности от концентрации исследуемого вещества в нормализованных координатах (рис. 1).

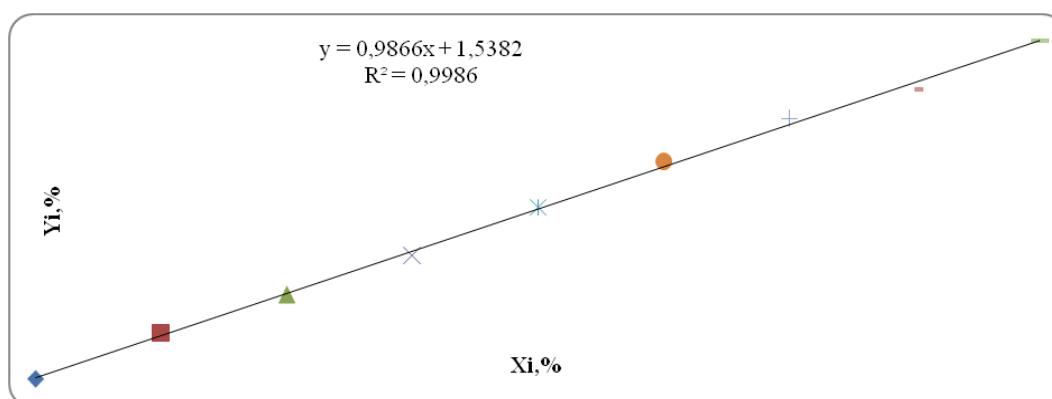


Рисунок 1 - Зависимость отношения оптической плотности от отношения концентрации раствора метопролола тартрата

Установлено, что, выполняются все требования по параметрам линейной зависимости, т.е. линейность методики подтверждается во всем диапазоне исследуемых концентраций (табл. 3).

Таблица 3 - Метрологические характеристики линейной зависимости метопролола тартрата
 $Y = b \cdot X + a$

Наименование величины	Значение	Критерии (для допусков 80-120%, число точек 9)	Вывод (соответствует или нет)
b	0,9866	-	-
s _b	0,0140	-	-
a	1,53	$1) \leq 1.8946 \cdot s_a = 3,8$	соответствует
s _a	1,4075	-	-
r	0,9993	≥ 0.99571	соответствует

Выводы:

В результате выполнения экспериментальных исследований доказано, что хлороформный раствор ионного ассоциата метопролола тартрата с метиловым оранжевым при комнатной температуре достаточно устойчив. Предлагаемая методика позволяет достоверно определять количественное содержание метопролола тартрата в таблетках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metoprolol tartrate tablets // US Pharmacopeia. – 2007. - Vol. III: Formulated Preparations: Specific Monographs. – 1070
2. Chaitali Dhale, Suhas Joshi, Shubhangi Shete. Development and validation of spectrophotometric method for determination of metoprolol tartrate // Journal of Applied Pharmacy – 2014. – V. 6. – Issue 3. – P. 280 -285
3. Metoprolol tartrate // British Pharmacopoeia. – Vol. III: Formulated Preparations: Specific Monographs. – 2009. – 10952
4. Metoprolol tartrate // The Japanese Pharmacopoeia. – [Sixteenth Edition]. – 2011. – 2326
5. Государственная фармакопея Украины // Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е изд. – Доп. 2. – Харьков: Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр», 2008. – 620 с.

ТҮЙІН

Н.Ю. Бевз - фарм.ғ.к., доценті, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина
О.А. Вислоус - Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина, olga-vislous@yandex.ru
В.А. Георгиянц - фарм. ғ. д., профессорі, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина

ТАБЛЕТКАДАҒЫ МЕТОПРОЛОЛ ТАРТРАТЫНЫҢ САНДЫҚ МӨЛШЕРІН ЭКСТРАКЦИОНДЫ-ФОТОМЕТРИЯ ӘДІСІМЕН АНЫҚТАУ

Таблеткадағы метопролол тартратының сандық мөлшерін экстракционды-фотометрия әдісімен анықтау әдістемесі ұсынылған. Әдістеме метил қызғылтпен ионды ассоциат түзуге негізделген, хлороформды ерітіндісі 431 нм толқын ұзындығында жұтылу максимумын береді. Жұмыс барысында ионды ассоциат түзу үшін реактивтер (0,1% метил қызғылт ерітіндісі, фосфатты буферлі ерітінді рН 3,5) таңдалды. Берілген әдістеме метопролол тартраты мөлшерін $22,0 \cdot 10^{-4}$ - $2,2 \cdot 10^{-3}$ г/мл аралығындағы концентрацияда анықтауға мүмкіндік береді. Ионды ассоциаттың хлороформды ерітіндісінің тұрақтылығы (бір сағат ішінде тұрақты) және сандық мөлшерін анықтау әдістемесінің дұрыстығын дәлелдейтін сызықтығы зерттелген

Кілт сөздер: сандық анықтау, бета-адреноблокатор, метопролол тартраты, таблеткалар, экстракционды-фотометрия әдісі.

SUMMARY

N. Yu. Bevz - c.pharm.s., docent, NUP, National University of Pharmacy, Ukraine, 61168, Kharkov
Olga Vislous - National University of Pharmacy, Ukraine, 61168, Kharkov, olga-vislous@yandex.ua
V. A. Georgiyants - d.pharm.s., prof. NUP, National University of Pharmacy, Ukraine, 61168, Kharkov

QUANTIFICATION METOPROLOL TARTRATE IN TABLETS EXTRACTION- PHOTOMETRIC METHOD

Propose an extraction-photometric method for the quantitative determination of metoprolol tartrate tablets. The technique is based on the formation of an ion associate with the dye methyl orange, chloroform solution which has a maximum absorption at a wavelength of 431 nm. The method allows to determine the content of metoprolol tartrate in the concentration range up to $22,0 \cdot 10^{-4}$ - $2,2 \cdot 10^{-3}$ g/ml. In operation, the reactants are selected to form an ion associate (0.1% methyl orange solution, pH of phosphate buffer solution). The stability of chloroform solution of an ion associate. The stability of chloroform solution of an ion associate (stable for at least an hour), linearity, which show the correctness of methods of quantitative determination.

Key words: quantitative determination, of beta-blocker, metoprolol tartrate, tablets, the extraction-photometric method.

УДК 615.072

В.И. Гегечкори - ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
г. Москва, Россия, vgegechkori@gmail.com
О.Ю. Щепочкина - к.ф.н., доц. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
г. Москва, Россия, shepochkina.olgayurievna@yandex.ru
Б.М. Пятин - д.х.н., проф. ФГБУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия,
otopharm@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА В РАЗРАБОТКЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

АННОТАЦИЯ

Цель работы: разработка фармакопейного стандартного образца оригинального препарата - дипептидного атипичного нейролептика - дилепт. Объектами исследования являлись две опытные серии субстанции препарата. Методами анализа были выбраны: тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Исследование проводилось на базе ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Выводы. Хроматографические методы пригодны для контроля качества ФСО. Наиболее чувствительным, селективным и информативным методом является ВЭЖХ. Проведенные исследования позволили выбрать одну опытную партию дилепта для разработки ФСО, которая стандартизована по показателю "посторонние примеси".

Ключевые слова: фармакопейные стандартные образцы, стандартизация, ВЭЖХ, посторонние примеси.

В настоящее время широкое развитие и использование получили физико-химические методы анализа лекарственных средств, такие как ИК, УФ-спектрофотометрия, атомно-адсорбционная спектрометрия (ААС), газожидкостная хроматография (ГЖХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). При изучении ведущих Фармакопей, а так же зарубежной нормативной документации, можно сделать выводы о преимущественном использовании именно физических, и физико-химических методов анализа в контроле качества ЛС. При проведении исследований вышеуказанными методами используются стандартные образцы лекарственных препаратов, позволяющие провести сравнение характеристик образца, поступившего на анализ, и стандарта, имеющего точно описанные свойства.

Основной задачей фармацевтической отрасли на настоящий момент является создание фармакопейных стандартных образцов. Разработка и производство любого стандартного образца, является дорогостоящим и крайне затруднительным процессом, который требует проведения этапов очистки, стандартизации с использованием чувствительных, специфических и достоверных современных методов анализа.

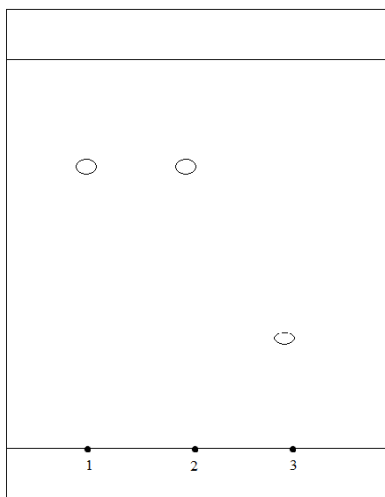
Цель работы: разработка фармакопейного стандартного образца оригинального препарата - дипептидного атипичного нейролептика - дилепт. Объектами исследования являлись две опытные серии субстанции препарата.

Материалы и методы: методами анализа были выбраны тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

В соответствие с требованием фармакопейной статьи на субстанцию дилепта посторонние примеси определяли методом ТСХ. В качестве сорбента использовался силикагель, нанесенный на пластинку для хроматографии "Kieselgel" Merck 15x15. Для получения четких пятен на хроматограмме большую роль играет растворитель, который должен отвечать нескольким требованиям, а именно, растворитель должен быть как можно менее полярным, а так же летучим,

что бы быстро удаляться с поверхности пластины. Так для дилепта и его примеси была использована смесь равных объемов хлороформ/метанол. Для приготовления растворов: субстанцию дилепта, его рабочий стандартный образец и рабочий стандартный образец примеси растворяли в смеси растворителей в концентрации 1 мг/мл. Для детектирования веществ на хроматограмме использовали камеру с парами йода. Выбор подвижной фазы, является наиболее важным этапом в проведении тонкослойной хроматографии, было опробовано несколько смесей, но наилучший результат показала система хлороформ:метанол:аммиак(25%) (100:24:3).

Подготовка пластины заключалась в следующем: пластину помещали в камеру со смесью растворителей, отмечая линию старта и финиша, когда фронт растворителей проходил до линии финиша, пластину выдерживали еще 30 минут, затем вынимали и сушили на воздухе в течение часа. Подготовка пластины подобным образом позволяет избавиться от полимерных соединений неподвижной фазы, которые мешают проведению данного метода анализа. На линию старта наносили 3 точки по 10 мкл: 1- раствор дилепта, 2 - раствор рабочего стандарта дилепта, 3 - раствор рабочего стандарта N-капроил-L-пропила. Пластину с нанесенными пробами высушивали на воздухе в течение 5 минут, а затем помещали в камеру в смесь растворителей, и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей проходил 12 см, пластину вынимали из камеры, сушили и помещали в камеру с парами йода. На рис. 1 представлена хроматограмма исследуемой серии субстанции дилепта и рабочих стандартных образцов.



1 – дилепт. 2 - рабочий стандартный образец дилепта. 3 - рабочий стандартный образец N-капроил-L-пропила

Рисунок 1 - Хроматограмма исследуемой серии субстанции дилепта

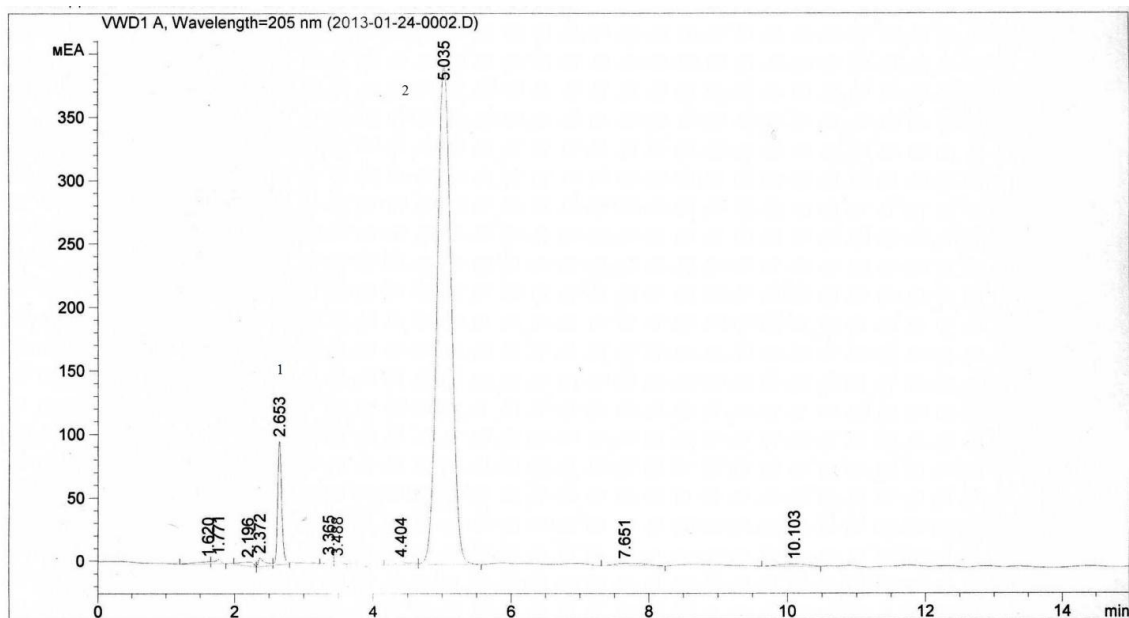
В ходе нашего исследования в анализируемых образцах известной примеси (полупродукта синтеза) не обнаружено. В общих рекомендациях по разработке фармакопейных стандартных образцов, а так же в рекомендациях ВОЗ предлагаются различные методы анализа - в частности высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Исследование проводилось на хроматографе фирмы Agilent Technologies 1200. В качестве подвижной фазы была выбрана система ацетонитрил : вода очищенная : ледяная уксусная кислота (500:500:1), колонка Luna C18 250x4,6 мм 5 мкм, объем вводимой пробы 20 мкл (раствор дилепта в подвижной фазе), скорость потока подвижной фазы - 0,5 мл/мин, длина волны детектирования - 205 нм, температура колонки комнатная. На рис. 2 представлена хроматограмма модельной смеси дилепта и возможной примеси (полупродукт синтеза). На хроматограмме присутствуют неидентифицированные примеси в следовых количествах, на основании чего мы можем сделать вывод о большей информативности и специфичности метода высокоэффективной хроматографии (ВЭЖХ) в сравнении с методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Так как требования к фармакопейным стандартным образцам превосходят требования к субстанциям лекарственных препаратов предметом наших дальнейших исследований будет являться разработка и внедрение методик очистки данной субстанции от неизвестных примесей,

ее стандартизация и подготовка нормативной документации на полученный фармакопейный стандартный образец.

Выводы: Хроматографические методы пригодны для контроля качества ФСО и наиболее чувствительным, селективным и информативным методом является ВЭЖХ. Проведенные исследования позволили выбрать одну опытную партию дилепта для разработки ФСО, которая стандартизована по показателю "посторонние примеси".



1. N-капроил-L-пролил (0,1 мг). 2. Дилепт (10 мг)

Рисунок 2 - Хроматограмма модельной смеси дилепта и возможной примеси

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев А.В., Грушевская Л.Н., Степаненко О.Б., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. Разработка методик анализа субстанции ноопепта для создания государственного стандартного образца (ГСО) // Химико-Фармацевтический журнал. – 2007. – Т.41. – №12. – С.44-47.
2. Гусев М.В. Изучение и стандартизация нового лекарственного препарата пептидной структуры – дилепт. Дис. канд. фарм. наук. – М.: НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, 2009.
3. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт. . Дис. канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М.Сеченова, 2012.- 125 с.
4. Щепочкина О.Ю., Орлов Ф.С., Грушевская Л.Н., Пятин Б.М. Разработка ВЭЖХ методики определения посторонних примесей в таблетках дилепта пролонгированного действия. – Биофармацевтический журнал, 2012.-Т4., №1. – С. 29-34.
5. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"

ТҮЙІН

В.И.Гегечкори - Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің И.М.Сеченов атындағы Бірінші МММУ (Мәскеу мемлекеттік медицина университеті) ЖКБ МББМ (Жоғары кәсіби білім Мемлекеттік бюджеттік білім мекемесі), Мәскеу, Ресей, vgegechkori@gmail.com

О.Ю.Щепочкина – фарм. ф. к., доцент, Ресей Денсаулықсақтау министрлігінің И.М.Сеченов атындағы Бірінші МММУ (Мәскеу мемлекеттік медицина университеті) ЖКБ МББМ (Жоғары кәсіби білім Мемлекеттік бюджеттік білім мекемесі), Мәскеу, Ресей, shepochkina.olgayurievna@yandex.ru

Б.М.Пятин – х. ғ. д., профессор ФМБМ ФЗИ (Ғылыми-зерттеу институты Федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесі) Фармокологияның В.В.Закусов атындағы МГРА (Медицина ғылымдарының Ресей академиясы), Мәскеу, Ресей, otopharm@mail.ru

ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ СТАНДАРТТЫ ҮЛГІЛЕРДІ ЖАСАУДА ХРОМАТОГРАФИЯЛЫҚ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІН ҚОЛДАНУ

Жұмыстың мақсаты түпнұсқалы препарат – дипептидті атипті нейролептик - дилепттің фармакопеялық стандартты үлгілерін жасау болып табылады. Зерттеу нысандары – препарат субстанциясының екі тәжірибелік сериялары. Талдау әдістері ретінде жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) және жоғары эффективті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ) әдістері тандалды. Зерттеу жұмыстары Ресей ДСМ МББМ ЖКБ Бірінші И.М. Сеченов атындағы ММУ базасында жүргізілді. Нәтижесінде хроматографиялық әдістің ФСУ сапасын бақылауда жарамды екендігі дәлелденді. ЖЭСХ әдісі сезімтал, селективті және ақпаратты әдіс болып табылады. Жүргізілген зерттеулер дилепттің бір тәжірибелік партиясын ФСУ жасауға таңдап алуға мүмкіндік берді, ол «бөгде қоспалар» көрсеткіші бойынша стандартталған.

Кілт сөздер: фармакопеялық стандартты үлгілер, стандарттау, ЖЭСХ, бөгде қоспалар.

SUMMARY

V.I. Gegechkori - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,
ygegechkori@gmail.com

O.Yu. Shchepochkina - PhD, - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,
sheepochkina.olgayurievna@yandex.ru

B.M. Piatin - Dr. Sc., V.V. Zakusov State Foundation Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia, otopharm@mail.ru

USE OF CHROMATOGRAPHIC ANALYTICAL PROCEDURES IN THE DEVELOPMENT OF PHARMACOPOEIA REFERENCE STANDARDS

Development of pharmacopoeia reference standards necessary for implementation of modern physicochemical methods of pharmaceutical quality control is a vital task for the pharmaceutical industry. It is demonstrated that chromatographic methods (TLC, HPLC) are suitable for standardization of pharmacopoeia reference standards. HPLC is the most sensitive and specific method of evaluation of purity of trial series of the Dilept substance.

Keywords: pharmacopoeia reference standards, standardization, HPLC, foreign impurities.

УДК 615.37: 54.057:547.821

В.А. Георгиянц - д. фарм. н., профессор, Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина, e-mail ygeor@ukr.net

В.Н. Кушнирук - аспирант кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина, e-mail ygeor@ukr.net

Н.В. Гарная – к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической хими, Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина, e-mail ygeor@ukr.net

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В КАПСУЛАХ, СОДЕРЖАЩИХ АМИЗОН

АННОТАЦИЯ

В статье приведены данные по валидации методики определения сопутствующих примесей в капсулах метронидазола методом тонкослойной хроматографии. Валидация осуществлена в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины

(Европейской фармкопей). Изучены валидационные характеристики – специфичность, диапазон применения, пригодность хроматографической системы, предел обнаружения. Проведенные исследования подтвердили приемлемость предложенной методики для контроля качества капсул метронидазола.

Ключевые слова: амизон, сопутствующие примеси, валидация аналитических методик.

Цель исследований

На современном этапе при подготовке лекарственного препарата к промышленному выпуску и регистрации обязательным требованием является валидация аналитических методик, позволяющих надежно подтверждать качество готового продукта при промышленном выпуске. В настоящее время в связи с внесением изменений в технологию синтеза субстанции противовирусного действия «Амизон» необходимо внести изменения в модуль «Качество» регистрационного досье капсул «Амизон», связанные с сопутствующими примесями. Для этого необходимо провести валидацию методики определения сопутствующих примесей методом тонкослойной хроматографии.

Материалы и методы

Валидацию проводили в соответствии с требованиями общей статьи “Валидация аналитических методик и испытаний” [1].

1. В данной работе был использован стандартный субстанции амизона (ОАО «Фармак», с.АМІ09-11, Р = 99,76 %, W = 0,03 %) и образец опытно-промышленной серии препарата «Амизон, капсулы 0,5 г» (ОАО «Фармак», с.10911).

Приготовление промежуточного раствора. 50,0 мг СО субстанции амизона растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Таблица 1 - Приготовление модельных растворов.

Модельный раствор	M1	M2	M3	M4	M5
Концентрация амизона в модельном растворе по отношению к предельно допустимой концентрации примеси N, % (относ.)	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Аликвота промежуточного раствора, мл	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0

Приготовление модельных растворов. Модельные растворы сравнения (M1 – M5) готовят объемным методом из промежуточного раствора в мерных колбах вместимостью 100,0 мл, используя в качестве растворителя 96 % спирт Р (Таблица 1).

Приготовление растворов сравнения (а) и (с). Раствор сравнения (а) и раствор сравнения (с) готовят согласно методике.

Приготовление испытываемых растворов. Испытуемый раствор (а) и испытываемый раствор (б) готовят согласно методике из промышленной серии препарата.

Приготовление испытываемого раствора плацебо препарата. По технологии препарата «Амизон, капсулы 0,5 г» готовят его порошковое плацебо, не содержащее определяемого компонента (амизон). 15 мг порошкового плацебо препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, встряхивают с 96 % спиртом Р в течение 3 мин, доводят до метки тем же растворителем и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор не больше 0,45 мкм. 1,0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до 10,0 мл.

Для исследования используют хроматографическую пластину Silica gel 60 фирмы «Merck». На линию старта хроматографической пластины наносят по 20 мкл модельных растворов (M1 – M5), испытываемого раствора (а), испытываемого раствора (б), раствора сравнения (а), раствора сравнения (с) и испытываемого раствора плацебо препарата. Подвижная фаза – ацетон-метанол-вода (8:2:1), проявитель – пары йода.

Результаты и обсуждение.

Как известно, качество лекарственного препарата закладывается при его разработке, поэтому состав и количество примесей в субстанции обусловлено методом синтеза [2-4]. Промышленный синтез амизона может сопровождаться образованием ряда сопутствующих примесей, одной из которых является полупродукт – бензиламид изоникотиновой кислоты [5,6]. Допустимое количество этой примеси регламентируется в количестве 0,5%. Оптимальным для ее

определения является метод тонкослойной хроматографии. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) по валидации методик определения примесей в план исследований мы включили такие валидационные характеристики как специфичность, пригодность хроматографической системы и предел обнаружения.

Пределы диапазона применения методики в соответствии с требованиями ГФУ определены как 20 % - 100 % относительно предельно допустимого содержания по примеси N (0,05 мг/мл).

Специфичность. В условиях методики были исследованы испытуемый раствор плацебо препарата, испытуемый раствор (а), испытуемый раствор (b) и раствор сравнения (а). Специфичность методики обосновывается путем доказательства отсутствия влияния компонентов плацебо и любых других продуктов из субстанции амизона на результаты анализа. Отсутствие дополнительных пятен на хроматограмме испытуемого раствора плацебо и раствора сравнения (а) свидетельствует о достаточной специфичности методики.

Пригодность хроматографической системы. По результатам проведенной визуальной оценки полученных хроматограмм установлено, что на хроматограмме раствора сравнения (с) четко видно пятно. Таким образом, условие проверки пригодности хроматографической системы выполняется.

Предел обнаружения. Для исследования предела обнаружения были приготовлены пять модельных растворов с концентрациями амизона 0,01 – 0,05 мг/мл (20 – 100 % относительно предельно допустимого содержания по примеси N). Как показали результаты экспериментальных исследований, пятно видно на хроматограмме модельного раствора (M2) с концентрацией АФИ 0,02 мг/мл. Следовательно, *предел обнаружения* методики составляет 0,4 %.

Выводы

1. Проведена валидация методики определения сопутствующих примесей в капсулах амизон методом тонкослойной хроматографии.
2. Изученные валидационные характеристики - специфичность, пригодность хроматографической системы и предел обнаружения подтвердили приемлемость предложенной методики для определения возможного полупродукта синтеза в регламентированных пределах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. - Х.: PIPEГ, 2008. – 556 с.
2. Patel H. A Comprehensive Review on Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals / H. Patel, S. Parmar, B. Patel // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2013. – Vol. 21, № 37. P. 223-236.
3. Impurity profile: Significance in Active Pharmaceutical Ingredient Sanjay / B. Bari, B. R. Kadam, Y. S. Jaiswal, A. A. Shirkhedkar// Eurasian J. Anal. Chem. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 32-53
4. Guidance for Industry Q11 Development and Manufacture of Drug Substances ICH 2012 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
5. Георгиянц В.А., Кушнирук В.Н., Гарная Н.В.. Обоснование выбора растворителя при промышленном производстве субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (85). – С. 86-89
6. Кушнирук В.М., Георгиянц В.А., Гарна Н.В. Опрацювання лабораторної технології одержання субстанції амизону для її використання у промислових умовах // Фармацевтичний часопис. – 2013.- № 4 (29). – С.12-15.

ТУЙІН

В.А.Георгиянц - фарм.ғ.д., ҰФУ профессорі, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина, e-mail vgeor@ukr.net

В.Н.Кушнирук - фармацевтикалық химия кафедрасының аспиранты, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина, e-mail vgeor@ukr.net

Н.В.Гарная - фарм.ғ.к., ҰФУ доценті, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина, e-mail vgeor@ukr.net

ҚҰРАМЫНДА АМИЗОНЫ БАР КАПСУЛАЛАРДАҒЫ ІЛЕСПЕ ҚОСПАЛАРДЫ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕМЕЛЕРІН ВАЛИДАЦИЯЛАУ

Мақалада метронидазол капсуласындағы ілеспе қоспаларды жұқа қабатты хроматография әдісімен анықтау әдістемесін валидациялау мәліметтері келтірілген. Валидациялау Украина Мемлекеттік фармакопеясы (Европалық фармакопея) талаптарына сәйкес жасалған. Валидациялық көрсеткіштер зерттелген: спецификалық, қолдану диапазоны, хроматографиялық жүйенің жарамдылығы, анықтау шегі. Жүргізілген зерттеулер ұсынылған әдістеменің метронидазол капсуласының сапасын бақылауда жарамды екендігін дәлелдеді.

Кілт сөздер: амизон, ілеспе қоспалар, аналитикалық әдістемелерді валидациялау.

SUMMARY

V.A.Georgiyants-d.pharm.s, prof. National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

natali.chek@mail.ru

V.N.Kushnirik- graduate student department of pharmaceutical chemistry National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine natali.chek@mail.ru

N.V.Garnaya-c.pharm.s., National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine natali.chek@mail.ru

VALIDATION OF METHODS FOR RELATIVE SUBSTANCES DETERMINATION IN THE CAPSULES CONTAINING AMIZON

The article presents data on the validation of methods for determining relative substances in Amizon capsules by TLC. Validation carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (European pharmacopoeia). Validation parameters were studied as specificity, range of application, the suitability of the chromatographic system, the detection limit. Studies have confirmed the acceptability of the proposed procedure for quality control of Amizon capsules.

Keywords: amizon, relative substances, validation of analytical procedures.

УДК 547-327.001.8

Елагин П.И. - Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: pavel.elagin@pharminnotech.com

Дударев В.Г. – к.х.н кафедры химической технологии лекарственных веществ и витаминов, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: pavel.elagin@pharminnotech.com

Фридман И.А. - д.т.н., Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: pavel.elagin@pharminnotech.com

ПОЛУЧЕНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАМИДОВ ДИГАЛОГЕНСАЛИЦИЛОВЫХ КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАГЕНТОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ

АННОТАЦИЯ

В статье ставится задача поиска новых эффективных методов синтеза ариланилидов дигалогенсалициловых кислот. В результате работы были опробованы такие условия ведения процесса как: влияние типа катализатора, растворителя и соотношение реагентов на выход продукта. Таким образом, были выявлены условия наиболее оптимальные для получения анилидов в необходимых количествах.

Ключевые слова: реагенты-переносчики, салициловая кислота, амиды

Ариланилиды дигалогенсалициловых кислот обладают антигельминтными свойствами, поэтому весьма перспективным направлением является поиск молекул, обладающих наибольшей

активностью. Целью настоящей работы являлись проверка эффективности нового метода синтеза наиболее активных кандидатов с помощью «coupling reagents», а также поиск новых, наиболее оптимальных условий синтеза, в частности подходящего растворителя.

В современной органической химии, для получения полипептидов активно используются так называемые «coupling reagents» [3]. С их помощью можно синтезировать искомые амиды без необходимости получать хлорангидриды карбоновых кислот (схема 1).

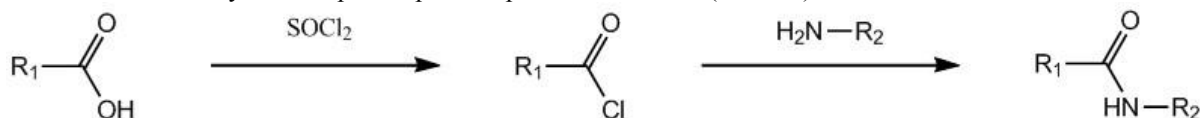


Схема 1 - получение амидов хлорангидридным методом

За основу для разработки методики синтеза были взяты статьи в которых описаны методики синтеза различных амидов, преимущественно пептидов, с помощью «сшивающих» реагентов [1,2].

Были опробованы реакции со следующими наиболее распространёнными «coupling» реагентами: CDI, HATU, HBTU, PyBOP, в среде таких растворителей как: хлористый метилен, тетрагидрофуран, диоксан.

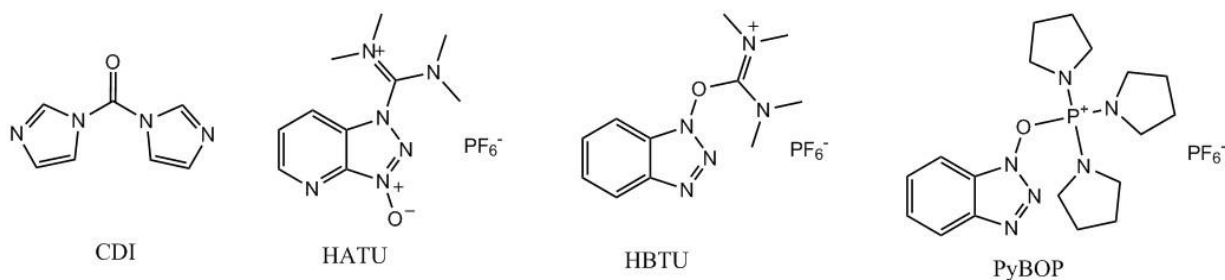


Рисунок 1 - примеры "coupling reagents"

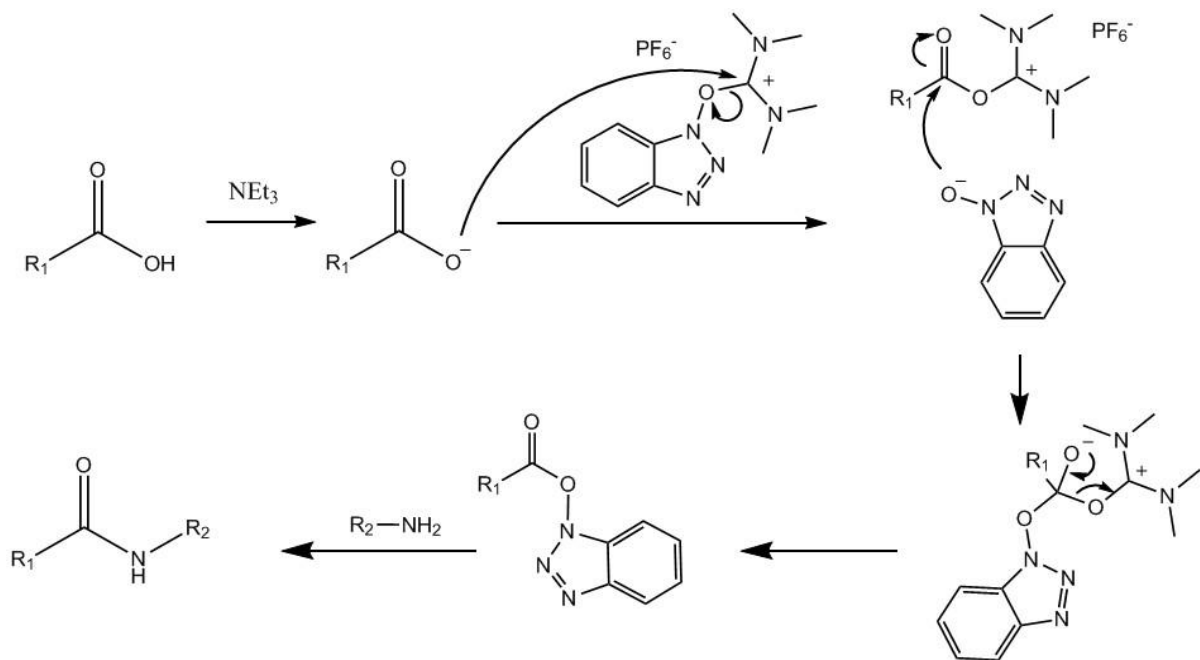


Схема 2 - механизм реакции образования амидов с помощью HBTU

Испробованные реагенты широко используют при синтезе полипептидов и каждый из них относится к разным классам: CDI – карбонилдиимдазолиды, НАТУ, НВТУ– амминиевые и урониевые соли бензотриазола соответственно, РуВОР – фосфониевая соль бензотриазола. Механизм реакции может быть описан следующим образом на примере с НВТУ (схема2):

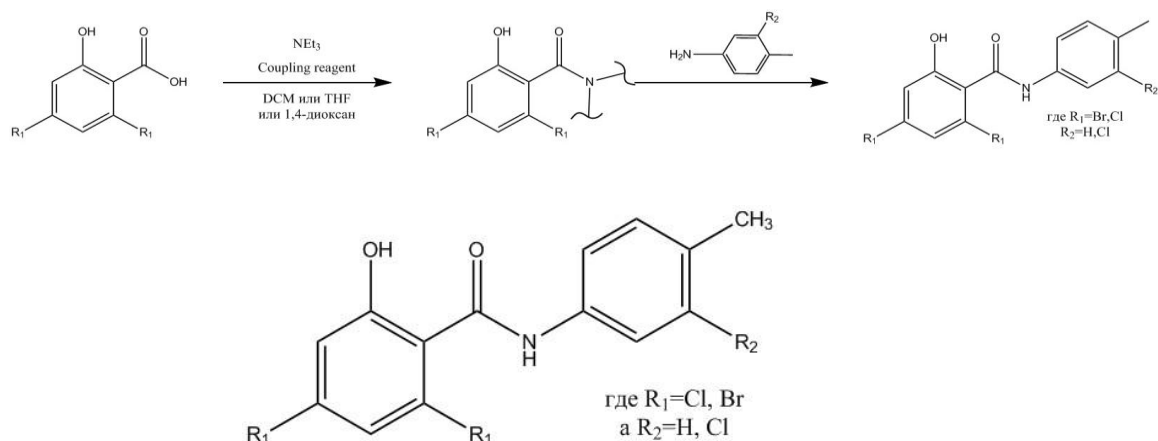


Схема 3 – общая схема получения амидов

В ходе исследования были выявлены следующие закономерности:

- Исходная кислота обладает высокой реакционной способностью; поэтому нет необходимости в нагреве реакционной массы, - реакция проходит при комнатной температуре;
- На образование комплекса кислоты с переносчиком в среднем необходимо полтора часа; ацилирование идет до 6 часов
- Наиболее эффективным растворителем оказался тетрагидрофуран. При температуре (25...30) °С реакция проходит практически полностью.
- Так как реагенты-переносчики чувствительны к кислороду, в связи с этим реакции необходимо вести в токе азота;

Экспериментальная часть

Исходную кислоту растворяли в растворителе, добавляли триэтиламин и переносчик, реакционную массу перемешивали при температуре (25...30) °С, протекание реакции контролировали методом ТСХ. К полученному раствору добавляли амин. После окончания реакции раствор упаривали досуха, полученный порошок суспендировали в 2М растворе гидроксида натрия. Полученный раствор промывали этилацетатом 3 раза, затем водный слой подкисляли 2М раствором соляной кислоты. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Результаты экспериментов сведены в таблицу 1.

Полученный продукт был проанализирован методами тонкослойной хроматографии, ИК- и ¹H-ЯМР- спектроскопии.

Выводы.

Применение реагентов-переносчиков позволяет получать ариланилиды дигалогенсалициловых кислот без сторонних примесей в среде тетрагидрофурана при температуре в (25...30) °С с выходом порядка 70-80% без образования высокотоксичных отходов.

Таблица 1 - Полученные результаты

Используемая исходная кислота	Используемый «coupling reagent»	Растворитель	Выход, % R ₂ =H/Cl	Примечание, R ₂ =H/Cl
4,6 - дибромсалициловая кислота	CDI	DCM	65/55	-
		THF	83/88	-
		1,4-диоксан	50/-	Реакция прошла не полностью/ не пошла
	НАТУ	DCM	63/69	-
		THF	75/72	-
		1,4-диоксан	-/-	Реакция не пошла
	НВТУ	DCM	45/39	-
		THF	60/70	-
		1,4-диоксан	30/25	Много неуставлен- ленных примесей
	РyBOP	DCM	75/72	-
		THF	70/65	-
		1,4-диоксан	68/-	-/ Реакция не пошла
4,6 - дихлорсалициловая кислота	CDI	DCM	68/50	-
		THF	85/83	-
		1,4-диоксан	55/40	Не прошла полностью
	НАТУ	DCM	60/50	-
		THF	78/75	-
		1,4-диоксан	-/-	Реакция не пошла
	НВТУ	DCM	40/35	-
		THF	65/60	-
		1,4-диоксан	33/20	Много неуставлен- ленных примесей
	РyBOP	DCM	-/-	Реакция не пошла
		THF	70/70	-
		1,4-диоксан	65/68	-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Christian A.G.N. Montalbetti. Amide bond formation and peptide coupling – литературный обзор – Tetrahedron, Volume 61, Issue 46, 2005 – 10827-10852 p.
2. Nanda D. Sinha, Peter Davis. A simple method for N-acylation of adenosine and cytidine nucleosides using carboxylic acids activated In-Situ with carbonyldiimidazole – литературный обзор – Tetrahedron, Volume 36, Issue 51, 1995 – 9277-9280 p.
3. Valeur, E. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents – литературный обзор – Chemical Society Reviews, issue 2, 2009 – 606-631 p.

ТҮЙІН

Елагин П.И. - Санкт-Петербург мемлекеттік химия-фармацевтика академиясы, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы, e-mail: pavel.elagin@pharminnotech.com

Дударев В.Г. – х.ғ.к., дәрілік заттар және дәрумендер химиялық технология кафедрасы, Санкт-Петербург мемлекеттік химия-фармацевтика академиясы, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы, e-mail: pavel.elagin@pharminnotech.com

Фридман И.А. - т.ғ.д., Санкт-Петербург мемлекеттік химия-фармацевтика академиясы, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы, e-mail: pavel.elagin@pharminnotech.com

**РЕАГЕНТ-ТАСЫМАЛДАУШЫЛАРДЫ ҚОЛДАНА ОТЫРЫП, ДИГАЛОГЕНСАЛИЦИЛ
ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ОРЫН АЛМАСҚАН АРИЛАМИДТЕРІН АЛУ**

Мақалада дигалогенсалицил қышқылы ариланилидтері синтезінің эффективті әдістерін іздестіру мақсаты қойылған. Жұмыс нәтижесінде катализатор түрінің әсері, өнімнің шығымына еріткіштер мен реагенттер қатынасы сияқты жағдайлар қарастырылды. Қорыта айтқанда, қажетті мөлшерде анилидтер алу үшін тиімді жағдайлар анықталды.

Кілт сөздер: реагент-тасымалдаушылар, салицил қышқылы, амидтер

SUMMARY

Elagin P.I. - St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
Dudarev V.G. - c.c.s., Department of chemical technology of medicinal substances and vitamins, St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
Fridman I.A. - d.t.s., St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

**SYNTHESIS OF SUBSTITUTED ARYLAMIDES OF DIGALOGENSALICYLIC ACIDS
USING COUPLING REAGENTS**

The article seeks to searching of new effective scheme of synthesis arylanilides of dihalogensalicylic acids. During work parameters of processes were tested such as type of coupling reagent, influence of solvent and ratio of reagents on yield of product. Thus conditions of reaction were developed allowing to synthesize anilides in required quantities.

Key words: coupling reagents, salicylic acid, amides.

УДК 614.2:615.9:615.099 (574.51)

Т.Б. Байзолданов - профессор, КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан
А.С. Кожамжарова - и.о. доцент, КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан
Х.М. Илахунов – преподаватель, КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО Г. АЛМАТЫ В ПЕРИОД ВРЕМЕНИ
С 2000 ПО 2010 ГГ.**

АННОТАЦИЯ

Статья носит аналитический характер, характеризующий состояние токсикологической ситуации в период времени с 2000 по 2010 гг., анализ проведен по основным актуальным аспектам токсикологической службы, это цифры обрацаемости, анализ возрастных, половых категорий, а так же анализ летальности. В статье приводятся проблемы токсикологической службы, касающиеся лабораторной оснащенности, кадровые вопросы, а так же недостаточная профилактическая работа по химической безопасности населения.

Ключевые слова: экзогенные интоксикации, информационно-консультативный токсикологический центр, специализированная токсикологическая помощь, химический ожог, истинная токсикологическая ситуация.

В последние годы во всём мире становится очень актуальная проблема изучения острого и хронического воздействия химических веществ на организм человека с развитием патологического состояния – экзогенной интоксикации. Это связано с ростом как бытовых химических отравлений, вследствие увеличения количества химических продуктов, применяемых человеком в повседневной жизни, так и производственных, связанных с воздействием на организм человека промышленных и сельскохозяйственных ядохимикатов.

По данным ВОЗ насчитывается около 6 млн. наименований. Одновременно отмечается увеличение производства и применения новых лекарств, что, с одной стороны, расширяет возможности фармакотерапии, с другой усложняет процесс контроля качества и безопасности лекарственных средств. Так же мы наблюдаем, рост социальных и, соответственно, психологических нагрузок на человека, что приводит к увеличению количества суицидальных отравлений, а также отравлений, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами. Обострение внутри- и внешнеполитических отношений в мире приводит к нарастаю угрозы террористических актов, всё чаще сопровождающихся массовыми химическими отравлениями. Особенно это касается крупных мегаполисов, каковым является г. Алматы.

Огромный вклад в развитие токсикологической службы был внесён д.м.н. Елжаном Амантаевичем Биртановым. В 2000г., в рамках совершенствования токсикологической службы Республики Казахстан, Е.А.Биртанов, при поддержке министерства здравоохранения и городского управления здравоохранения, организован республиканский центр токсикологии, одним из подразделений которого явился ИКТЦ.

С момента открытия ИКТЦ улучшилось оказание специализированной токсикологической помощи населению и оказалось своевременным шагом в развитии этой дисциплины, так как за последние 10-12 лет идёт неуклонный рост острых экзогенных отравлений.

Таким образом, проведен ретроспективный анализ обращаемости больных с химическими травмами, в отделение токсикологии в период времени с 2000 по 2010 года.

Обращаемость в токсикологию с 2000 по 2010 гг

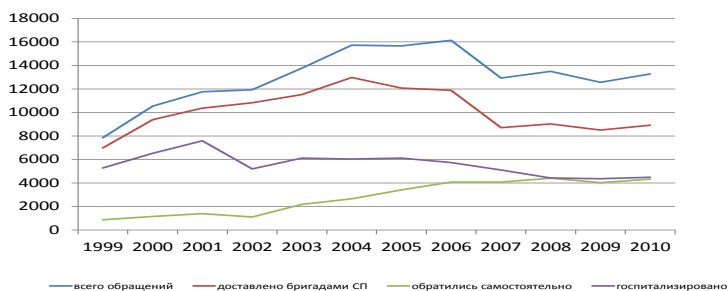


Рисунок 1 - Обращаемость больных в токсикологический центр

Как видим из таблицы, в 2000 году по поводу химических отравлений в токсикологию обратилось 7856 человек, в последующем с неуклонным и стремительным ростом до 2006года – до 16129 человек, а с 2006 до 2010 года снижением и относительной стабилизацией обращаемости по поводу химических отравлений, но в целом обращаемость за последние 10 лет увеличилась почти в два раза, это 7856 в 2000 году и 13274 обращений в 2010 году. В приёмный покой больные доставляются бригадами скорой помощи, а так же обращаются самостоятельно, так в начале 2000 годов, процент обращения, посредством скорой помощи составлял от 83 до 95%, а ближе к 2010 году снижение до 67% , а самообращения, наоборот увеличились с 12 до 33%.

Что касается структуры экзогенных интоксикаций, на первом месте интоксикация, наступившая в результате приёма алкогольных напитков, в том числе суррогатов алкоголя, цифры которых остаются относительно стабильными – это примерно от 3500 до 5000 случаев в год, из них в среднем около 5-7% составляют отравления суррогатами алкоголя. На втором месте отравления медикаментами, кривая обращаемости за последние 10 лет значительно снизилась, так в 2000г - 1152, а в 2010год – 492 случая, то есть отмечается снижение медикаментозных отравлений более чем в два раза, стоит отметить, что более 90% этих отравлений носит суицидальный характер, в основном это аффективные реакции на определённые стрессовые ситуации, среди медикаментов для суицидальных попыток особой популярностью пользуется димедрол, ввиду его дешевизны и доступности, в г. Алматы этот препарат продаётся в аптеках без рецепта. На третьем месте – это отравление наркотическими веществами, кривая которой так же снизилась за 10 лет более чем в 20 раз, в 2000 году – 518 случаев, а в 2010 году - 25 случаев, хотя данные цифры не являются показателями общей картины наркомании, но следует отметить, что на

фоне усиления борьбы с распространением наркотиков органами силовых структур, за последние 10-15 лет, количество наркозависимых всё - таки снизилось. Отравления уксусной эссенцией занимают 4-е место. Эти отравления, вызывая химический ожог верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нередко приводят к инвалидизации - сужению просвета пищевода, которая лечится только оперативно, но это является не единственным осложнением данного отравления, такие осложнения как желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность могут являться причиной смерти больного.

Причиной таких отравлений, как правило, является суицид, в разрезе последних 10 лет обращаемость носит волнообразный характер, в целом, со снижением в последние годы. Кроме химических веществ отравления могут возникать в результате укусов ядовитых пауков или змей, на территории Казахстана, в частности, г. Алматы и Алматинской области опасными для людей могут быть два вида змей: обыкновенная гадюка и щитомордник, в основном, обитающие в горной местности и предгорье, среди пауков – каракурт и скорпион. В 2000 году, как видим, - пик кривой, около 70% , которых составили отравления ядом каракурта, причём укусы этого паука происходили в пределах окраин города, хотя обычно они обитают в засушливых степных районах, вдали от городов, биологи объясняют это миграцией каракуртов раз в тысячелетие.

Возрастная категория отравившихся представлена, в основном, около 80%, от 21 года до 59 лет, то есть это работоспособное население, среди подростков и людей пожилого возраста, отравления встречаются в среднем в 6-7% случаев.

Если рассматривать по годам, то выявилось снижение обращаемости в подростковом возрасте с 10% в 2000 году до 2% в 2010 году, вероятно, это обусловлено снижением медикаментозных отравлений за последние 10 лет, а именно в этом возрасте чаще всего встречается данная нозология, в частности суициды. Согласно статистическим данным острые отравления встречаются, в основном, у мужчин, и за последние 10 лет отмечалась увеличение процента встречаемости отравлений у мужчин с 60% в 2000 году до 80% в 2010 году, соответственно, у женщин – около 40% в начале и 20% в конце 2000-х годов, что так же объясняется снижением удельного веса медикаментозных отравлений. В начале двухтысячных годов (2000-2002гг.) тяжёлая степень отравлений, то есть состояния угрожающие жизни больного составляли треть от общего количества отравлений, а к 2010 году удельный вес тяжёлых отравлений снизился до 8%.

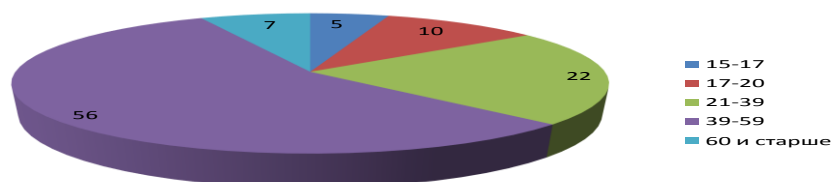


Рисунок 2 - Возрастная категория больных

По нозологиям: при отравлении алкогольными продуктами в том числе суррогатами алкоголя, в 2000 годов удельный вес тяжёлых случаев составлял около 20%, в дальнейшем со снижением в 2002 году – 16%, 2005 году – 10%, а к 2010 году – до 4%, снижение тяжёлых отравлений, как показал детальный анализ случаев отравления суррогатами алкоголя, обусловлено улучшением качества алкогольной продукции. Наоборот, удельный вес тяжёлых случаев при медикаментозных отравлениях увеличился с 16% в начале 2000 годов до 30% в 2009 -10 г.г., почти в 2 раза. Самый высокий процент тяжёлых отравлений отмечается при отравлении наркотическими веществами и отравлении уксусной эссенцией это от 40 до 98%, и от 20 до 35%, соответственно, в течении всего исследуемого периода. В отношении летальности отмечается стойкая положительная динамика, так в 2000 году от отравления умерло 220 человек, это 3.3%, далее заметное снижение и к 2010 году количество умерших составило 75 человек, это 1,6% летальности, то есть в целом снижение летальности почти в 3 раза.

Выводы:

Таким образом, за последние 10 лет цифры обращаемости по острым экзогенным отравлениям остаются высокими, и в среднем за последние 6 лет составляют около 14000 обращений в год. На первом месте - отравления алкогольными продуктами, в том числе отравления суррогатами алкоголя, на втором месте отравления медикаментами. Значительно снизились отравления наркотическими веществами и абсолютное количество случаев отравления медикаментами, если рассматривать эту проблему в социальном аспекте, то можно заметить увеличение суицидальных отравлений в периоды тяжёлого экономического положения в стране, в конце 90х и начале 2000-х годов, а на фоне стабилизации социальных проблем и уменьшилось количество таких отравлений. Летальность при отравлениях снизилась более, чем в 3 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – 2003. –С.7-11.

ТҮЙІН

Т.Б. Байзолданов - профессор, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Фармацевтика факультеті, Алматы қ, ҚР

А.С Қожамжарова - доцент м.а, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Фармацевтика факультеті, Алматы қ, ҚР

Х.М. Илахунов – оқытушы, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Фармацевтика факультеті, Алматы қ, ҚР

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ТОКСИКОЛОГИЯ ҚЫЗМЕТІНІҢ 2000 ЖӘНЕ 2010 ЖЫЛДАР АРАЛЫҒЫНДАҒЫ ЖАҒДАЙЫ

Мақала 2000 жылдан бастап 2010 жылдары кезеңіндегі токсикологиялық ахуалының жағдайын сипаттайтын, талдамалы түрдегі жайды көрсетеді, талдау токсикологиялық қызметтің басты түйінді аспектілері бойынша жүргізілген, бұл айналым цифрлары, жастық, жыныстық сатыларды талдау, сондай-ақ леталдық талдау. Мақалада зертханалық жабдыктандыру, кадрлық мәселелер, сондай-ақ халықтың химиялық қауіпсіздігіне токсикологиялық қызметтің түйінді мәселелері көрсетілген.

Кілт сөздер: экзогенді интоксикациялар, информациялық-консультациялық токсикологиялық орталық, мамандандырған токсикологиялық көмек, химия күйік, шын токсикологиялық жағдай.

SUMMARY

Bayzoldanov T.B - professor, KazNMU named S.D.Asfendiyarov, Almaty, RK

Kozhamzharova A.S. - acting associate professor, KazNMU named S.D.Asfendiyarov, Almaty, RK

Pahunov H. M. - teacher, KazNMU named S.D.Asfendiyarov, Almaty, RK

TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ALMATY DURING THE TEMPORARY FROM 2000 TO 2010

The article is an analytical which characterizes the toxicological situation in the period from 2000 to 2010 years. The analysis was carried out on major topical aspects of toxicological service such as number of visits, nosological character, analysis of the age and gender categories as well as mortality. The article describes the problem of toxicology service on laboratory equipment, staffing issues as well as the lack of preventive work on Chemical safety.

Keywords: exogenous intoxications, informatively consultative toxicological center, specialized toxicological help, chemical burn, veritable toxicological situation.

УДК 615.074; 615.036.8

- Т. Н. Комаров** - аспирант третьего года, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва, Российская Федерация, t.n.komarov@gmail.com
Г.В. Раменская-д.фарм. н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва, Российская Федерация, t.n.komarov@gmail.com
Е.С. Мельников- аспирант третьего года, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва, Российская Федерация, evgueniy.melnikov@gmail.com

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

АННОТАЦИЯ

Разработаны методики количественного определения противоопухолевого препарата анастрозола в плазме крови человека. Разработанные методики были валидированы по показателям: селективность, линейность, правильность, прецизионность, предел количественного определения. Проведён сравнительный анализ методов и сделан вывод о преимуществе использования ВЭЖХ-МС при проведении исследований сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов анастрозола, а также терапевтического лекарственного мониторинга.

Ключевые слова: анастрозол, плазма, ГХ-МС, ВЭЖХ-МС, валидация.

Онкологические заболевания второе место как причина смертности от инфекционных и неинфекционных заболеваний в мире (в т.ч. и в Российской Федерации) после сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Учитывая актуальность проблемы фармакотерапии онкологических заболеваний, а также основываясь на основных положениях стратегии развития фармацевтической промышленности в Российской Федерации до 2020 года, утверждённой правительством РФ, которая предусматривает импортозамещение [2], ожидается рост числа разрабатываемых воспроизведённых протипоопухолевых препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью, для которых встаёт вопрос об определении грамотного аналитического подхода для определения противоопухолевых препаратов в плазме крови человека с целью проведения исследований сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности, а также проведения терапевтического лекарственного мониторинга при фармакотерапии некоторыми препаратами. Для проведения исследования был выбран препарат анастрозол, включённый в российский перечень ЖНВЛП в 2012-2014 г. [3], являющийся оригинальной зарубежной разработкой, показавшей высокую эффективность в лечении рака молочной железы. В настоящее время в РФ зарегистрировано более 5 исследований биоэквивалентности для препаратов анастрозола, что делает актуальным данное исследование, целью которого является разработка и выбор оптимальной методики для количественного определения препарата в плазме крови [4].

Материалы и методы.

Для проведения исследования были исследования были выбраны методы газовой хроматографии с масс-селективным детектированием и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием. Для проведения исследования были использованы газовый хроматограф Agilent и жидкостной хроматограф Waters Acquity, различные реактивы класса не ниже х.ч., вспомогательное оборудование, стандартный образец субстанции анастрозола.

Для разработки методики количественного определения анастрозола в плазме крови была приготовлена серия калибровочных растворов в диапазоне 25-500 нг/мл, что соответствует диапазону концентраций в плазме 5-100 нг/мл. Пробоподготовку исследуемых образцов плазмы крови (240 мкл чистой плазмы крови с прибавлением 60 мкл стандартного раствора анастрозола) проводили при помощи осаждения белков ацетонитрилом. Для этого к образцу плазмы прибавляли 900 мкл ацетонитрила, встряхивали на шейкере, центрифугировали, отбирали 1000

мкл надосадочной жидкости. Для проведения анализа методом газовой хроматографии пробы предварительно упаривали и перерастворяли сухой остаток в 100 мкл этилацетата.

Количественное определение анастрозола в плазме методом ВЭЖХ-МС проводили при помощи колонки Zorbax Eclipse Plus 150x4,6 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил и 10 ммоль раствор аммония формиата в воде. Объем вводимой пробы 10 мкл, время анализа 17 мин, время удерживания аналита около 14 мин. Детектирование проводили в режиме ES+ по иону с $m/z = 293$.

Количественное определение анастрозола в плазме методом ГХ-МС проводили при помощи кварцевой капиллярной колонки длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, толщиной фазы 0,25 мкм (100% диметилполисилоксан). В качестве подвижной фазы был использован гелий для газовой хроматографии. Объем вводимой пробы 1 мкл, время анализа 12 мин, время выхода аналита – 8 мин. Детектирование проводилось в SIM режиме по иону с $m/z = 293$.

Результаты и обсуждение.

Валидацию разработанных методик проводили согласно стандартным операционным процедурам лаборатории, подготовленным на основе руководств FDA, ЕМА и руководства по экспертизе ЛС под ред. А. Н. Миронова (том I) [5]. По результатам проведения валидации обе методики были признаны селективными. Для определения линейности были построены калибровочные графики в диапазоне концентраций 5-100 нг/мл. Коэффициенты корреляции $r^2 = 0,997$ (для ВЭЖХ-МС) и $r^2 = 0,993$ (для ГХ-МС), что соответствует нормам (не менее 0,99). Для определения правильности и прецизионности пробы плазмы крови с концентрациями 5,0, 20,0, 100,0 нг/мл были проанализированы по 3 раза с помощью обоих методов на уровнях intra-day и inter-day, по результатам анализа были рассчитаны относительные стандартные отклонения и относительные погрешности для каждого уровня. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Относительные стандартные отклонения и относительные погрешности для каждого уровня.

Уровень	ГХ-МС				ВЭЖХ-МС			
	Intra-day (n=3)		Inter-day (n=6)		Intra-day (n=3)		Inter-day (n=6)	
	RSD, %	ε, %	RSD, %	ε, %	RSD, %	ε, %	RSD, %	ε, %
Концентрация анастрозола в плазме, нг/мл								
5,0	18,52	4,00	19,37	0,67	1,00	5,67	10,15	1,83
20,0	14,26	13,00	11,77	11,75	4,68	0,83	5,75	3,75
100,0	11,40	3,47	9,49	9,07	3,64	2,00	2,70	3,13

Полученные значения укладываются в норму (не более 20% для нижних точек диапазона линейности и не более 15% для остальных точек).

За предел количественного определения принята концентрация анастрозола, равная 5,0 нг/мл (на основании данных о правильности и прецизионности).

По результатам статистической обработки с использованием расчёта критерия Фишера по результатам двух выборок для концентраций анастрозола на уровнях концентраций 5 нг/мл (intra-day), 20 нг/мл (intra-day), 20 нг/мл (inter-day), 100 нг/мл (inter-day) показаны статистически значимые различия двух дисперсий (при $P > 0,05$), при этом уровень вариабельности для метода ГХ-МС является более высоким ($RSD_{5intra} = 18,52$, $RSD_{20intra} = 14,26$, $RSD_{20inter} = 11,77$, $RSD_{100inter} = 9,49$). Исходя из этих данных, был сделан вывод, что при проведении исследований биоэквивалентности и сравнительной фармакокинетики предпочтительнее использовать метод ВЭЖХ с масс-селективным детектированием, поскольку данный метод обладает более высокими правильностью и прецизионностью и является более пригодным для анализа.

Выводы.

По результатам проведения сравнительного исследования валидационных характеристик разработанных методик количественного определения анастрозола в плазме крови были сделаны

выводы о предпочтительности использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектором.

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: <http://www.who.int/gho/en/> (дата обращения: 24.07.2013)
2. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 №91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
3. Распоряжение правительства РФ РФ №2427 от 19.12.2013 г "Об утверждении списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2014 г".
4. Ю.В. Медведев, Г. В. Раменская, И.Е. Шохин, Т.А. Ярушок. ВЭЖХ и СВЭЖХ как методы для определения лекарственных веществ в крови (обзор) /Химико-фармацевтический журнал. 2013. 4. 45-51.
5. Руководство по экспертизе лекарственных средств под ред. проф. А. Н. Миронова. Том I. / М.: Гриф и К, 2013.

ТҮЙІН

Т. Н. Комаров – үшінші курс аспиранты, ГБОУ ВПО И. М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ Ресей ДСМ, Москва қ., Ресей Федерациясы, e-mail: t.n.komarov@yandex.ru
Г.В. Раменская - фарм.ғ.д., профессор, ГБОУ ВПО И. М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ Ресей ДСМ, Москва қ., Ресей Федерациясы, e-mail: t.n.komarov@yandex.ru
Е.С. Мельников - үшінші курс аспиранты, ГБОУ ВПО И. М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ Ресей ДСМ, Москва қ., Ресей Федерациясы, e-mail: t.n.komarov@yandex.ru

ҚАН САРЫСУЫНДАҒЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ҚАРСЫ КЕЙБІР ДӘРЛІК ЗАТТАРДЫ АНЫҚТАУДА МАСС-СЕЛЕКТИВТІ ДЕТЕКТИРЛЕУ АРҚЫЛЫ ГАЗДЫ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ ЭФФЕКТИВТІ СҮЙЫҚТЫҚ ХРОМАТОГРАФИЯ ӘДІСТЕРІН ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Адам қаны сарысуындағы қатерлі ісікке қарсы анастрозол препаратының сандық мөлшерін анықтау әдістемесі жасалды. Жасалған әдістеме селективтілігі, сызықтығы, дұрыстығы, прецизиондылығы, сандық анықтау шегі көрсеткіштері бойынша валидацияланды. Әдістерге салыстырмалы талдау жүргізілді және анастрозол препаратының фармакокинетикасы мен биоэквиваленттілігіне салыстырмалы зерттеу, сонымен бірге терапевтикалық дәрілік мониторинг жүргізіліп, ЖЭСХ-МС қолдану артықшылығы туралы қорытынды жасалды

Кілт сөздер: анастрозол, сарысу, ГХ-МС, ЖЭСХ-МС, валидациялау.

SUMMARY

T.N.Komarov – graduate student of the third year, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail t.n.komarov@yandex.ru
G.V.Ramenskaya - d. pharm. s., professor, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail t.n.komarov@yandex.ru
E.S.Melnikov - graduate student of the third year, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail t.n.komarov@yandex.ru

STUDY OF THE POSSIBILITY TO USE GAS CHROMATOGRAPHY AND HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS-SELECTIVE DETECTION FOR DETERMINATION OF SOME ANTICANCER DRUGS IN BLOOD PLASMA

The methods of quantitative determination of anticancer drug anastrozole in human plasma were developed. The developed methods were validated in terms of selectivity, linearity, accuracy, precision, limit of quantification. The comparative analysis of methods was performed and HPLC-MS was found to have more advantages in researches of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of anastrozole drugs and in therapeutic drug monitoring.

Keywords: anastrozole, plasma, GC-MS, LC-MS, validation.

УДК 658.562.6.012

В. А. Лебединец – к.ф.н., доцент, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, e-mail: lebedinets@list.ru

С. Н. Коваленко – д.х.н., профессор, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, e-mail: lebedinets@list.ru

СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ: ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

АННОТАЦИЯ

Современные требования к фармацевтическому предприятию предполагают внедрение результативной системы управления качеством (фармацевтической системы качества). Проектирование и внедрение такой системы связано со многими трудностями. Вопрос разработки методологии формирования систем качества в фармации является остро актуальным. Перспективным и рациональным подходом является параллельное использование стандартов GMP и ISO 9001. Обоснование данного подхода и демонстрация его реализации показана на примере выполнения одного из отраслевых требований GMP.

Ключевые слова: фармацевтическая система качества, правила GMP, стандарт ISO 9001, фармацевтическое предприятие.

В действующей ныне редакции европейских [3] и украинских (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2014) правил Надлежащей производственной практики лекарственных средств (GMP) содержатся требования к таким важнейшим аспектам деятельности промышленных фармацевтических предприятий (ФП), как фармацевтическая система качества, персонал, помещения и оборудование, документация, технологический процесс, контроль качества, внешняя (аутсорсинговая) деятельность, рекламации и отзыв продукции, самоинспекция.

Стабильного функционирования предприятия по производству лекарственных средств (ЛС), при котором все эти требования выполнялись бы на постоянной основе, можно достичь только путем внедрения результативной системы управления качеством ФП (так называемой "фармацевтической системы качества" – ФСК).

Разработка и проектирование ФСК – сложный и ответственный проект, который состоит из многих этапов и растянут по времени на многие месяцы [1]. Ошибки, допущенные на том или ином этапе построения ФСК, могут быть чреватые остро негативными последствиями. Речь идет не только о проблемах с внутренней коммуникацией, рациональным расходом ресурсов и, как следствие – с общей экономической эффективностью предприятия, но и о несоответствиях качества выпускаемых ЛС установленным требованиям, что недопустимо для такой сферы, как фармацевтическое производство. Кроме того, современная концепция организации производства ЛС предполагает не только построение стабильно функционирующей ФСК, но и постоянное ее развитие и совершенствование, что требует дополнительных материальных и интеллектуальных ресурсов, причем немалых.

Соответственно, вопрос разработки методологии проектирования, внедрения и постоянного развития ФСК является одним из наиболее важных и актуальных вопросов современного фармацевтического сектора здравоохранения, особенно для стран постсоветского пространства.

Исходя из этого, целью наших исследований является разработка научно обоснованной методологии и методов проектирования и внедрения ФСК с учетом современных требований GMP, стандартов ISO серии 9000 и опыта компаний-лидеров.

В работе нами использованы: исторический метод (при анализе развития зарубежных и отечественных нормативных принципов осуществления производства ЛС), документальный, графический и логический методы (при изучении и анализе деятельности ФП в условиях имплементации принципов и требований GMP); метод сравнительного анализа (изучение и сравнение требований стандарта ISO 9001 и GMP ЕС), моделирование (разработка структуры процессов ФСК). Информационной базой исследований были требования национальных руководств по GMP, стандарты ISO серии 9000, нормативно-правовые акты в сфере обращения ЛС

в Украине, а также ресурсы сети Internet и материалы, опубликованные в профессиональной литературе.

Как известно, Фармацевтическая система качества (Pharmaceutical quality system) – это система управления, которая направляет и контролирует деятельность фармацевтической компании относительно качества. По сути, это система менеджмента качества (СМК), предусматривающая специфические условия деятельности фармацевтического предприятия. Следовательно, проектирование и разработку ее основы целесообразно осуществлять в соответствии с требованиями универсального, широко распространенного и доказавшего свою актуальность стандарта ISO 9001. Стандарт ISO 9001:2008 [2], как и GMP, содержит требования к определенным, важным с точки зрения обеспечения качества продукции, видам деятельности: документообороту, процессам менеджмента, созданию товаров/услуг, управлению ресурсами (персоналу, производственной среде, инфраструктуре), процессам и средствам измерения, мониторинга и контроля, процессам внутреннего аудита, анализа деятельности организации, её постоянного совершенствования и т.д. Однако, ISO 9001, в отличие от отраслевых требований GMP, предлагает использовать и несколько ключевых концепций, позволяющих создавать результативную СМК. Прежде всего, это процессный подход и методология PDCA (Планируй-Делай-Проверяй и Анализируй-Действуй для улучшения).

Процессный подход предполагает определять и обозначать все процессы предприятия, влияющие (прямо или опосредованно) на конечный продукт, со своими входами, выходами, ресурсами, инструментарием управления, показателями и критериями результативности, точками контроля, ответственными лицами и т.д. Это, в свою очередь, позволяет четко регламентировать такие процессы и устанавливать правила и условия их взаимодействия друг с другом. Управление сетью таких взаимодействующих процессов как единой системой даёт значительно лучший результат, нежели традиционная функциональная модель управления. При реализации процессного подхода резко сокращается влияние бюрократических преград в иерархических взаимоотношениях различных подразделений, повышается продуктивность труда, снижаются расходы всех видов ресурсов, особенно времени.

Имплементация методологии PDCA позволяет при регламентации процессов СМК описывать не только алгоритмы и правила собственно выполнения процессов, но также их планирование, мониторинг и контроль, действие по совершенствованию. Эта методология способна кардинальным образом изменить представление персонала ФП о методах организации труда и дать значительные конкурентные преимущества.

В итоге, в нашем представлении, формируемая СМК ФП должна представлять собой совокупность взаимосвязанных, четко регламентированных и документированных процессов, способных достигать поставленные перед ними конкретные, численно выраженные цели, обусловленные как локальными отраслевыми требованиями, так и внутренними задачами, исходящими из политики руководства предприятия. В результате внедрения такой системы получается действенный механизм выполнения поставленных требований, который и представляет собой ФСК. В качестве примера можно рассмотреть такую ситуацию: одно из требований GMP касается выбора и контроля поставщиков и для того, чтобы проверить, что каждая поставка получена из утвержденной цепи поставок. Т.е. выбор и контроль поставщиков должен осуществляться в определенных условиях и по специально разработанному алгоритму. При формировании ФСК необходимо определить отдельный процесс (например, именуемый "Выбор и контроль поставщиков", "ВКП"), для которого следует определить вход, выход (соответственно – это заявки на закупку ТМЦ от подразделений ФП и информация о совершенных закупках от процесса "ВКП" внутренним заказчикам), необходимые ресурсы и управляющие действия. При разработке регламентирующего документа, описывающего этот процесс (методики выполнения процесса), нужно установить:

- порядок его планирования (кто, как и когда занимается оперативным планированием закупок?),
- порядок его выполнения (как и кем производится выбор поставщика той или иной продукции, как заключаются договора, как осуществляется доставка и размещение товара и т.д.?),
- порядок проведения оценки результативности этого процесса (по каким критериям можно судить – правильно и своевременно ли осуществлены запланированные закупки, насколько удовлетворены ими внутренние заказчики? Кто и как проводит такой мониторинг?),
- порядок реализации корректирующих и предупреждающих действий, направленных на постоянную оптимизацию этого процесса (кто, как и когда регистрирует несоответствия и

возможные проблемы, как разрабатываются планы соответствующих мероприятий, как регистрируются их результаты?).

Очевидно, что именно такой подход к формированию ФСК даст явный положительный эффект при её внедрении в практику любого ФП.

На данном этапе наши исследования сосредоточены на разработке методологической базы (пошаговых инструкций) по формированию ФСК, которая бы могла использовать отечественными и зарубежными фармацевтическими компаниями. По нашему мнению, такие методические инструкции могли бы существенно помочь ФП в деле внедрения действительно результативной ФСК, глобальная цель которой – достичь возможности выпускать ЛС в режиме "по параметрам". Сегодня общепризнано, что всеобъемлющий комплекс мероприятий по обеспечению качества и контролю операций, проводимых в процессе производства, может обеспечить большую гарантию соответствия готовой продукции спецификациям, чем испытание готовой продукции. К таким условиям производства и нужно стремиться каждому фармацевтическому предприятию, желающему достичь рыночного успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебединец В. А. Первичные этапы формирования системы менеджмента качества фармацевтического предприятия / В. А. Лебединец, Т. А. Тахтаулова // Вестник Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии. – 2011. – № 3(54). – С. 3-7.

2. Системи управління якістю. Вимоги : ДСТУ ISO 9001:2009 – [Чинний з 2009-09-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. – 28 с. – (Національний стандарт України).

3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [электронный ресурс] / Режим доступа http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

ТҮЙІН

В. А. Лебединец – ф.ғ.к., доцент, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина, **e-mail: lebedinets@list.ru**

С. Н. Коваленко – х.ғ.д., профессор, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина, **e-mail: lebedinets@list.ru**

ЗАМАНАУИ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНДІРІС САПАСЫН БАСҚАРУ ЖҮЙЕСІ: ТЕНДЕНЦИЯЛАР ЖӘНЕ ПЕРСПЕКТИВАЛАР

Фармацевтикалық өндіріске қойылатын заманауи талаптар сапаны басқарудың нәтижелі жүйесін (фармацевтикалық сапа жүйесі) ендіруді ұсынады. Ондай жүйені жоспарлау және ендіру көптеген қиындықтармен байланысты. Фармацияда сапа жүйесін қалыптастыру методологиясын жасау сұрақтары өте өзекті болып отыр. GMP және ISO 9001 стандарттарын қатар қолдану перспективті және рациональды тәсілдердің бірі болып табылады. Аталған тәсілді негіздеу және оның таратылуы GMP салалы талаптарының біреуінің мысалында көрсетілген.

Кілт сөздер: фармацевтикалық сапа жүйесі, GMP ережесі, ISO 9001 стандарты, фармацевтикалық өндіріс.

SUMMARY

V.A. Lebedinets – с.pharm.s., docent, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine, **e-mail: lebedinets@list.ru**

S. N. Kovalenko – d.ch.s., professor, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine, e-mail: lebedinets@list.ru

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF CONTEMPORARY PHARMACEUTICAL COMPANIES: TRENDS AND PERSPECTIVES

Actual requirements for pharmaceutical enterprises involve the introduction of efficient Quality Management System (Pharmaceutical Quality System). Design and implementation of such systems involves many difficulties. The question of developing a methodology of formation of quality systems in pharmacy is acutely relevant. The parallel use of the GMP standards and ISO 9001 is a rational approach.

Rationality of this approach and its implementation is shown in the embodiment of one of the industry GMP requirements.

Keywords: pharmaceutical quality system, GMP, ISO 9001 standard, a pharmaceutical company (enterprise).

УДК 547.857.4

Н.Н. Макарова – к.ф.н., доцент, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, nnm16@yandex.ru

Е.Э. Клен – д.ф.н., профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, nnm16@yandex.ru

Ф.А. Халиуллин - д.фарм.н, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, nnm16@yandex.ru

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ТИЕТАНИЛКСАнтиНОВ

АННОТАЦИЯ

Взаимодействием 8-бром-1,3-диметил-7-(тиетан-3-ил)ксантина с нуклеофильными реагентами синтезированы новые 8-замещенные производные тиеганилксантина. Диоксотиеганилированием N-7-незамещенных 1,3-диметилксантинов 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиеган-3-ил)-1,2,4-триазолом получены соответствующие диоксотиеганилксантины. Составлен прогноз биологической активности синтезированных соединений в программе PASS.

Ключевые слова: ксантины, диоксотиеганилирование, PASS.

В последнее время большое внимание уделяется изучению химических и биологических свойств новых производных ксантина. Представители данного класса гетероциклических соединений с успехом применяются в медицинской практике в качестве психостимуляторов (кофеин), спазмолитических средств (эуфиллин, теофиллин), антиагрегантов (пентоксифиллин) [1].

На кафедре фармацевтической химии БГМУ синтезированы различные производные ксантина, содержащие тиегановый цикл. Однако химические и биологические свойства диоксотиеганилксантинов изучены недостаточно, что связано с многостадийностью их получения и малыми выходами продуктов реакции. Поэтому синтез новых диоксотиеганилксантинов и поиск среди них биологически активных веществ является актуальным.

Ранее было изучено взаимодействие 8-бром-1,3-диметил-7-(тиетан-3-ил)ксантина с различными O-, S- и N- нуклеофильными реагентами [2]. В продолжение исследований нами изучены его реакции с этилмеркаптаном и фенолом.

Установлено, что при кипячении 8-бром-1,3-диметил-7-(тиетан-3-ил)ксантина (1) с этилмеркаптаном в среде этилового спирта в присутствии калия гидроксида происходит замещение атома брома по положению 8, и образуется 1,3-диметил-7-(тиетан-3-ил)-8-этилмеркаптоксантин (2) с выходом 79 %. При кипячении соединения 1 с фенолом в среде бутилового спирта в присутствии калия гидроксида происходит замещение атома брома по положению 8 и образуется 1,3-диметил-7-(тиетан-3-ил)-8-феноксиксантин (3) с выходом 75% (схема 1).

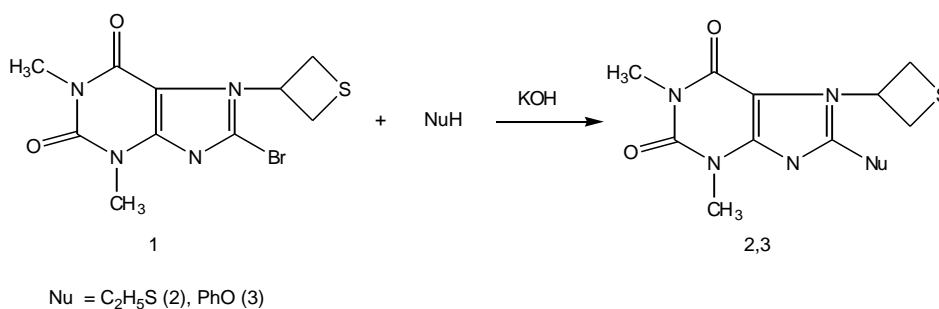


Схема 1 - Кипячение соединений

С целью получения диоксотетанилксантинов нами была предпринята попытка окисления синтезированных тетанилксантинов 2 и 3 перекисью водорода в среде ледяной уксусной кислоты. Однако в результате реакции вместо ожидаемых диоксотетанилпроизводных ксантина была получена смесь не идентифицированных продуктов, среди которых не было обнаружено исходных соединений.

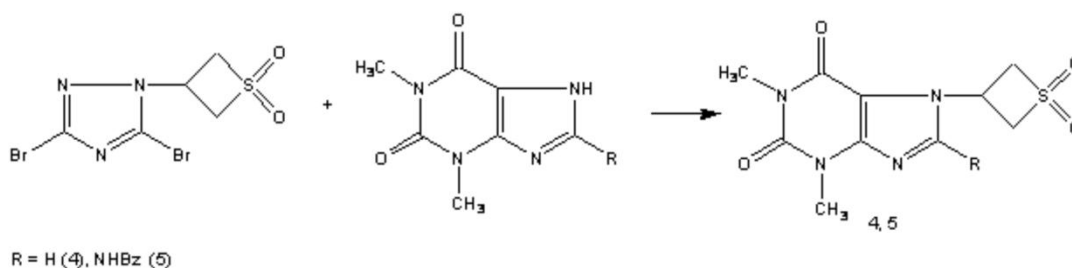


Схема 2 – Кипячение соединений

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ТСХ, а их структура доказана ЯМР ¹H- и ИК- спектроскопией.

Таблица 1 - Результаты прогноза биологической активности синтезированных соединений в компьютерной системе PASS

№ п/п	соединение	P _a	P _i	активность
1	2	3	4	5
1	2	0,805	0,004	Antioxidant
		0,971	0,003	Immunomodulator
2	3	0,712	0,008	Cytokine modulator
		0,720	0,005	Irritable Bowel syndrome treatment
		0,888	0,005	Immunomodulator
3	4	0,801	0,004	Antioxidant
		0,834	0,020	Convulsant
		0,972	0,003	Immunomodulator
4	5	0,668	0,012	Cytokine modulator
		0,686	0,005	Antioxidant
		0,933	0,004	Immunomodulator

Ранее [3] для получения 3-алкокси- и 3-арилокситетан-1,1-диоксидов была использована реакция диоксотетанилирования спиртов и фенолов 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1,2,4-

триазолом. Поэтому с целью синтеза новых ксантинов, содержащих в положении 7 тиетандиоксидный цикл, нами было изучено взаимодействие N-7-незамещенных 1,3-диметилксантинов с данным диоксотииетанилирующим агентом.

Установлено, что при кипячении 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1,2,4-триазола с N-7-незамещенными 1,3-диметилксантинами в среде *трет*-бутилового спирта в присутствии *трет*-бутилата натрия происходит элиминирование тиетандиоксидного цикла и образуются соответствующие продукты диоксотииетанилирования ксантинов - 7-(1,1-диоксотииетан-3-ил)ксантины (4,5) с выходами 68 и 87% (схема 3).

В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний связей C=O при 1659 и 1701 см⁻¹ (2), 1654 и 1698 см⁻¹ (3), 1655 и 1701 см⁻¹ (4), 1646 и 1698 см⁻¹ (5). Для ИК-спектров диоксотииетанилксантинов 4 и 5 характерно наличие полос поглощения, обусловленных валентными колебаниями связей SO₂-группы, при 1154 и 1312 см⁻¹ (4), 1132 и 1226 см⁻¹ (5).

В ЯМР ¹H спектрах синтезированных соединений в характерных областях наблюдаются сигналы протонов тиетандиоксидного цикла и фрагментов ксантинов.

Прогноз биологической активности синтезированных соединений проводился нами по структурной формуле химического соединения в интернет версии программы PASS [4], которая прогнозирует более 900 видов активности. В результате прогноза установлено, что синтезированные производные ксантина с вероятностью более 0,6 должны проявлять иммуномодулирующую и антиоксидантную активности, а также оказывать влияние на продукцию цитокинов (табл. 1).

Таким образом, синтезированы новые тиетанилксантины, которые по результатам прогноза биологической активности в программе PASS должны проявлять иммуномодулирующую и антиоксидантную активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: ООО «Издательство Новая Волна». – 2005. – 1200 с.
2. Халиуллин Ф.А. Тираны в синтезе биологически активных производных ксантина и бензимидазола: дисс....докт. фармац. наук: 15.00.02 - Уфа, 1998, 428 с.
3. Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А., Макарова Н.Н. «3,5-Дибром-1(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1,2,4-триазол – новый реагент для синтеза 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов» // Ж. орган. химии, 2008, Т. 44, С. 1729 – 1731.
4. Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. «Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений» // Хим.-фарм. журн., 2002, №10, С. 21 – 26.

ТҮЙІН

Н.Н. Макарова – ф.ғ.к., доцент, Мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесі Жоғары кәсіби білім беру «Башкирия мемлекеттік медицина университеті» Ресей Федерациясы ДСМ, Уфа қ.,

Башқұртстан Республикасы, nnm16@yandex.ru

Е.Э. Клен – ф.ғ.д., профессор, Мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесі Жоғары кәсіби білім беру «Башкирия мемлекеттік медицина университеті» Ресей Федерациясы ДСМ, Уфа қ.,

Башқұртстан Республикасы, nnm16@yandex.ru

Ф.А. Халиуллин - ф.ғ.д., профессор, Мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесі Жоғары кәсіби білім беру «Башкирия мемлекеттік медицина университеті» Ресей Федерациясы ДСМ, Уфа қ.,

Башқұртстан Республикасы, nnm16@yandex.ru

ТИЕТАНИЛКСАНТИНДЕР ҚАТАРЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРЫН ІЗДЕСТІРУ

8-бром-1,3-диметил-7-(тиетан-3-ил) ксантинге нуклеофильді реагенттермен әсер етіп, жаңа 8-орыналмасқан тиетанилксантин туындылары синтезделді. N-7-алмаспаған 1,3-диметилксантиндерді 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1,2,4-триазолмен диоксо-

тиетанилрлеу жолымен сәйкес диоксотетанилксантиндер алынды. PASS бағдар-ламасында синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігіне болжам құрастырылды.

Кілт сөздер: ксантиндер, диоксотетанилрлеу, PASS.

SUMMARY

N.N. Makarova – с.pharm.s., docent, SBEU HPE «Bashkir State Medical University», the Ministry of Health of Russia, nmm16@yandex.ru

E.E. Klen – d.pharm.s., professor, SBEU HPE «Bashkir State Medical University», the Ministry of Health of Russia, nmm16@yandex.ru

F.A. Khaliullin - d.pharm.s., professor, SBEU HPE «Bashkir State Medical University», the Ministry of Health of Russia, nmm16@yandex.ru

THE SEARCH FOR BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN A ROW THIETANYLXANTINES

The interaction of 8-bromo-1,3-dimethyl-7-(thietan-3-yl)xanthine with nucleophilic reagents synthesized new 8-substituted derivatives thietanyl xanthine. By dioxothietanilation of N-7-unsubstituted 1,3-dimethylxanthine 3,5-dibromo-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)-1,2,4-triazole were obtained the corresponding dioxothietanyl xanthines. A prognosis of the biological activity of the synthesized compounds in the PASS program. Established that the synthesized derivatives of xanthine with a probability of more than 0.6 should be together with immunomodulating and antioxidant activity, as well as to influence the production of cytokines.

Keywords: xanthine, dioxothietanilation, PASS.

УДК 615.074:615.033.1:615.917

Е.С.Мельников- аспирант третьего года, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва, Российская Федерация, evgueniy.melnikov@gmail.com

Г.В.Раменская - ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

Т.Н.Комаров - аспирант третьего года, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва, Российская Федерация, t.n.komarov@gmail.com

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БИСОПРОЛОЛ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС

АННОТАЦИЯ

В статье представлена методика определения в плазме крови человека гипотензивного лекарственного средства бисопролол с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Аналитический диапазон методики составил 8,45-4225,20 нг/мл и позволяет проводить количественное определение бисопролола при исследованиях фармакокинетики, терапевтическом мониторинге, допинг-контроле, анализе острых отравлений и в судебно-химической практике.

Ключевые слова: бисопролол, ВЭЖХ-МС/МС, гипотензивные лекарственные средства, биоаналитические исследования, острые отравления

Цель исследования.

Бисопролол включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный Правительством Российской Федерации на 2014 год и в Государственный Реестр лекарственных средств Республики Казахстан, что делает его одним из самых часто применяемых препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Целью исследования являлась разработка методики определения бисопролола в плазме крови человека с помощью метода

ВЭЖХ-МС/МС, пригодной для проведения исследований фармакокинетики, терапевтического лекарственного мониторинге, допинг-контроля, анализа острых отравлений и в судебно-химической практике.

Материалы и методы.

Для определения бисопролола при проведении биоаналитических исследований используются различные аналитические методы, в первую очередь хроматографические.[1-4] Ранее была продемонстрирована невозможность применения таких методов, как тонкослойная хроматография (ТСХ) и газовая хроматография (ГХ) без дериватизации для количественного определения бисопролола. [5, 6] Таким образом, для количественного определения бисопролола в плазме крови человека был выбран метод ВЭЖХ-МС/МС.

При разработке методики и при количественном определении образцов плазмы больных с острыми отравлениями пробоподготовку проводили с помощью осаждения белков ацетонитрилом. Для этой цели к 500 мкл плазмы больных или к 400 мкл чистой плазмы с добавлением 100 мкл стандартного раствора бисопролола до получения концентраций 8,45, 42,25, 84,50, 422,52, 845,04, 2112,60 и 4225,20 нг/мл, прибавляли 700 мкл ацетонитрила, встряхивали в течение 30 с на шейкере, далее центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 13500 об/мин, надосадочную жидкость отбирали в вials объемом 1,5 мл.

Количественное определение полученных проб проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе LCMS-8040, SHIMADZU CORPORATION, Япония, оснащенный градиентным насосом, термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером, tandemным масс-спектрометрическим детектором. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения LabSolutions (Ver. 5.3), SHIMADZU CORPORATION, Япония. Подвижная фаза: 0,1% раствор муравьиной кислоты и 1 ммоль/л формиат аммония в воде, (А) /0,1% раствор муравьиной кислоты и 1 ммоль/л формиат аммония в метаноле (Б) (40:60). Скорость потока подвижной фазы: 0,8 мл/мин. Неподвижная фаза: хроматографическая колонка Zorbax Eclipse Plus C18 150*4,6мм 5 мкм с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 12,5*4,6мм 5 мкм, при температуре 40°C. Объем вводимой пробы: 10 мкл. Время хроматографирования: 15 мин. Детектирование: мониторинг множественных реакций (multiple reactions monitoring, MRM), режим положительной ионизации, ион-предшественник m/z 326,30, дочерние ионы m/z 222,20 и m/z 116,1. Время удерживания бисопролола: около 6,5 мин.

Результаты и обсуждение.

Разработанная методика определения бисопролола в плазме крови человека была валидирована на основе руководств FDA, EMA и руководства по экспертизе ЛС под ред. А. Н. Миронова (том I). [7] По результатам проведенной валидации методика демонстрирует селективность. Линейный диапазон методики составляет 8,45-4225,20 нг/мл плазмы (Рис. 1). Коэффициент линейной корреляции составил 0,9999.

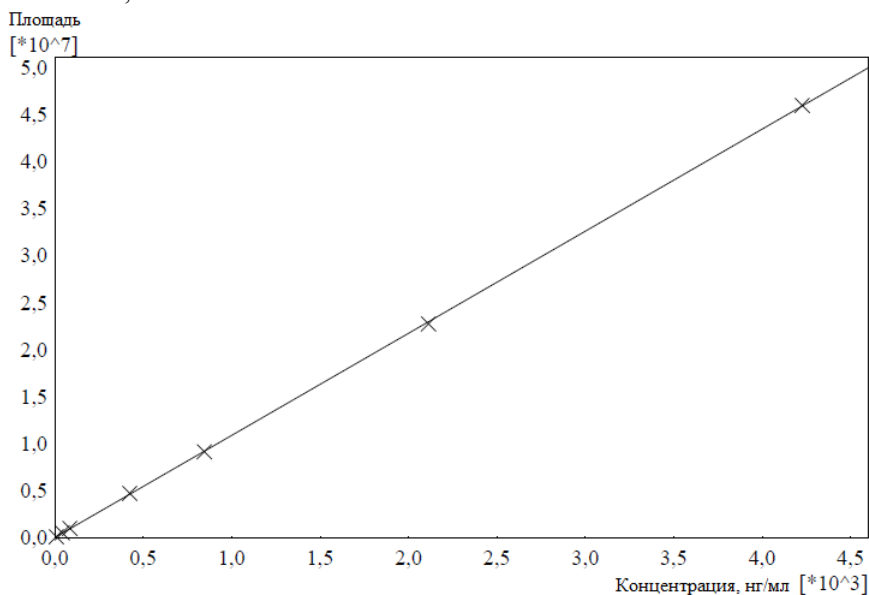


Рисунок 1 - Калибровочный график для бисопролола.

При определении правильности и прецизионности на уровнях intra-day и inter-day относительная погрешность и относительное стандартное отклонение не превышали 7,72% и 11,47%, соответственно. Полученные значения укладываются в норму (не более 20% для нижних точек диапазона линейности и не более 15% для остальных точек).

На рисунке 2 продемонстрирован пример определения концентрации больного, госпитализированного с подозрением на острое отравление гипотензивными лекарственными средствами. С помощью предложенной методики была определена концентрация бисопролола в плазме крови, она составила 51,51 нг/мл, что соответствует максимальной терапевтической концентрации бисопролола в плазме и может наблюдаться при острых отравлениях спустя несколько часов после приёма препарата.

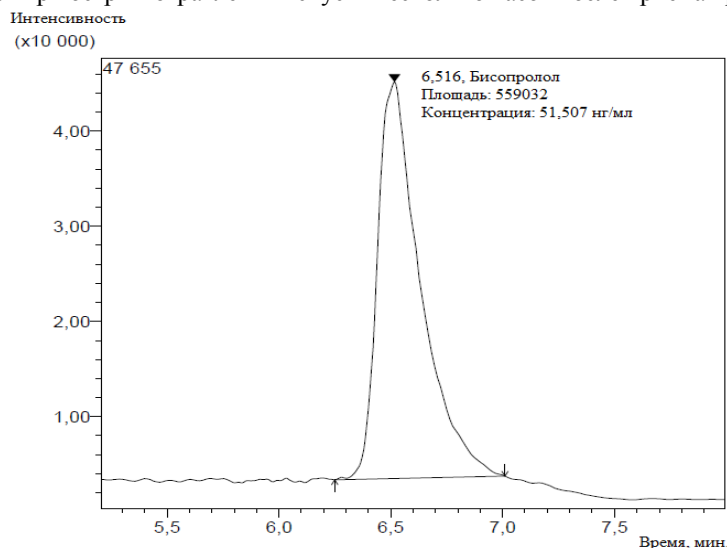


Рисунок 2 - Хроматограмма образца плазмы крови больного с отравлением бисопрололом.

ВЫВОДЫ.

Разработанная методика количественного определения бисопролола в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС. По результатам проведенной валидации данная методика линейна, демонстрирует правильность и прецизионность измерений в диапазоне 8,45-4225,20 нг/мл, что позволяет применять её для решения таких задач как

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Czerwińska, E. Wyszomirska, T. Kaniewska. Identification and determination of selected medicines reducing hypertension by densitometric and gas chromatographic methods // Acta Polonae Pharmaceutica - Drug Research. 2001. № 58 (5). P. 331-338.
2. Comparison of the analysis of β -blockers by different techniques / E. Pujos et al. // Journal of Chromatography B. 2009. № 877. P. 4007-4014.
3. LC-MS/MS method for the determination of several drugs used in combined cardiovascular therapy in human plasma / Oskar Gonzalez et al. // Journal of Chromatography B. 2010. № 878. P. 2685-2692.
4. Development of an LC-MS/MS method for the quantitation of 55 compounds prescribed in combined cardiovascular therapy / Oskar Gonzalez et al. // Journal of Chromatography B. 2011. № 879. P. 243-252.
5. Е.С. Мельников, М.В. Белова Разработка методики лабораторной диагностики острых отравлений гипотензивными лекарственными средствами // Сеченовский вестник. – Москва, 2012. – №3 (9). С. 46-49.
6. Е.С. Мельников, М.В. Белова, Г.В. Раменская. Анализ острых отравлений некоторыми гипотензивными лекарственными веществами методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии // Масс-спектрометрия. 2014. Т. 11. № 2. С. 81-88.
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств под ред. проф. А. Н. Миронова. Том I. / М.: Гриф и К, 2013.

ТУЙІН

Е.С.Мельников - үшінші жыл аспиранті, ГБОУ ВПО И. М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ Ресей ДСМ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

Г.В.Раменская - ГБОУ ВПО И. М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ Ресей ДСМ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

Т.Н.Комаров - үшінші жыл аспиранті, ГБОУ ВПО И. М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ Ресей ДСМ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

ГИПОТЕНЗИВТІ ДӘРІЛІК ЗАТ БИСОПРОЛОЛДЫ АДАМ ҚАНЫ САРЫСУЫНДА ЖЭСХ-МС/МС ӘДІСІМЕН АНЫҚТАУ

Мақалада гипотензивті дәрілік зат бисопрололды адам қаны сарысуында тандемді масс-спектрометриялық детектирлеу арқылы жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдісі (ЖЭСХ-МС/МС) көмегімен анықтау әдістемесі көрсетілген. Әдістеменің аналитикалық диапазоны 8,45-4225,20 нг/мл құрайды және бисопрололдың сандық мөлшерін фармакокинетика, терапевтикалық мониторинг, допинг-бақылау, сот-химиялық тәжірибесінде өткір улануларға зерттеулер жүргізе отырып, анықтауға мүмкіндік береді.

Кілт сөздер: бисопролол, ЖЭСХ-МС/МС, гипотензивті дәрілік заттар биоаналитикалық зерттеулер, өткір уланулар.

SUMMARY

E.S.Melnikov – graduate student of the third year, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

G.V.Ramenskaya - Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

T.N.Komarov - graduate student of the third year, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail evgueniy.melnikov@gmail.com

DETERMINATION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG BISOPROLOL IN HUMAN PLASMA BY HPLC-MS/MS

This article presents the method for determination of the hypotensive drug bisoprolol in human plasma by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS / MS). The analytical range of the method is 8,45-4225,20 ng/ml and allows the quantification of bisoprolol in studies of pharmacokinetics, therapeutic monitoring, doping control, analysis of acute poisoning and in the forensic chemical practice.

Keywords: bisoprolol, HPLC-MS / MS, antihypertensive drugs, bioanalytical study, acute poisonings.

УДК 615.2:616-002,5],001,53

А.Ю.Савченко- к.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва, Российская Федерация, alursav@mail.ru

Г.В.Раменская - ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Россия alursav@mail.ru

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ТИОЗОНИД

АННОТАЦИЯ

У животных (мини-свиньи светлогорской популяции) изучена фармакокинетика противотуберкулезного средства тиозонид (производства ЗАО «ФАРМ-Синтез», Россия) после однократного внутривенного введения в разных дозах. Концентрацию тиозонида в биологических объектах определяли методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Предел обнаружения тиозонида в сыворотке крови составил 2

нг/мл. Установлено, что препарат быстро проникает в системный кровоток и длительно циркулирует в нем (более 48 часов).

Ключевые слова: фармакокинетика, тиозонид, противотуберкулезные препараты.

С начала 90-х годов отмечается отчетливая тенденция к ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу, которая характеризуется ростом заболеваемости и смертности, увеличением числа больных с тяжелыми остро прогрессирующими формами туберкулеза легких. Одной из причин этого в клиническом плане является лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам, что определяется ВОЗ как «множественная лекарственная резистентность» - multi-drug-resistant TB; MDR-TB или МЛР и «экстремальная лекарственная устойчивость» - extensively drug-resistant TB; XDR-TB. Вынужденная полихимиотерапия больных туберкулезом с привлечением противотуберкулезных препаратов резервного ряда приводит к утяжелению побочных реакций со стороны различных органов и систем, что обуславливает затяжное течение и хронизацию воспалительных процессов. Поэтому актуальной остается проблема создания принципиально новых противотуберкулезных препаратов.

Тиозонид обладает высокой бактериостатической активностью в отношении вирулентных и лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*). Показано *in vitro*, что тиозонид обладает выраженным бактериостатическим действием, при этом минимальная ингибирующая концентрация (МИК) в отношении вирулентного и резистентных штаммов *M.tuberculosis* типа H37Rv, Cn-40, MS-115 не превышает 3,12-6,25 мкг/мл. Также показано, что тиозонид эффективен в отношении атипичных быстрорастущих штаммов, в частности, *M.fortuitum* NCTC 389 и *M.smegmatis* NCTC 8159, не активен в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P, *Escherichia coli* ATCC 25922 и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* ATCC 855-653. Тиозонид обладает также выраженным бактериостатическим действием на *M.tuberculosis* в рамках модели лекарственно устойчивого генерализованного туберкулеза у мышей. По результатам изучения острой токсичности в двух сериях экспериментов на мышах препарат относится к IV классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Цель исследования: изучение фармакокинетики тиозонида производства ЗАО «ФАРМ-Синтез», Россия у животных (мини-свиньи) после однократного внутрижелудочного введения в различных дозировках.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на самцах мини-свиней светлогорской популяции (всего 9 голов). Средний вес животного составил 15 кг. Животные были разделены на 3 группы по 3 животных. Группы формировались методом случайной выборки. Животные 1-й группы получали препарат внутрижелудочно однократно в дозе 100 мг, животные 2-й группы – 200 мг, 3-й группы – 400 мг. Препарат вводили с помощью зонда. После введения препарата осуществляли отбор проб крови через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 часов. Кровь забирали из хвостовой вены. Образцы крови центрифугировали в течение 4 минут при 4000 об/мин, сыворотку переносили в другие пробирки, замораживали и хранили при -35°C до анализа.

Количественный анализ тиозонида в биологических образцах проводили методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на приборе «Agilent 1200» (США) с хроматографической колонкой «ZORBAX SB C18 5мкм, 150*2,1мм». Калибровку и анализ проводили с применением внутреннего стандарта, специально синтезированного ЗАО «ФАРМ-Синтез», Россия. Индивидуальные профили изменения концентраций (C) тиозонида в сыворотке крови во времени (t), зарегистрированные после внутрижелудочного введения тиозонида, характеризовали максимальной концентрацией вещества (C_{max} , наибольшее из измеренных значений) и временем ее достижения (t_{max}), площадью под кривой "концентрация - время" в пределах от нуля до момента отбора последней пробы крови ($t = 96$ ч), рассчитанной методом трапеций ($AUC_{96\text{h}}$), а также периодом полувыведения ($T_{1/2}$). При обработке результатов оценивали среднее значение (mean), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку (SE), коэффициент вариации (CV), минимальное (min) и максимальное (max) значения.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показывают, что после внутрижелудочного введения животным кинетика препарата характеризуется быстрым поступлением тиозонида в системный кровоток и длительной циркуляцией в нем (до 48 и более часов).

Максимальная концентрация в сыворотке крови животных после внутривенного введения в разных дозах составила в среднем $31,7 \pm 6,0$ нг/мл (для дозы 100 мг), $118,7 \pm 62,0$ нг/мл (для дозы 200 мг) и $1043,3 \pm 66,1$ нг/мл (для дозы 400 мг) и достигалась в диапазоне 1-8 часов.

Следует отметить, что значения концентраций тиозонида в каждой временной точке колебались в значительных пределах (CV до 170%). Период полувыведения колебался в интервале 20-45 часов.

Выводы. Проведенное исследование фармакокинетики тиозонида на животных (мини-свиньи) показывает, что препарат быстро и полно всасывается в системный кровоток, длительно циркулирует в организме животных. Выбранный регламент отбора проб в полной мере характеризует фармакокинетический профиль и может быть использован при последующих фармакокинетических исследованиях с рекомендацией отбора до 48 часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демикова О.В. Изучение специфической противотуберкулезной активности препарата Тиозонид формы П1 и П2 при экспериментальном туберкулезе у мышей. Москва: ГУ ЦНИИТ РАМН, 2009.
2. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: Учебное пособие для врачей. Москва.2005.
3. Мишин В.Ю. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии препаратами. //Проблемы туберкулеза. 2003.-№7.-Р.24-29.
4. Перельман М.И. Туберкулез в России. //Consilium Medicum.-2001.-Vol.3, № 12. – Н.564-568.

ТҮЙІН

А.Ю.Савченко - м.ғ.к., И.М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы, alursav@mail.ru

Г.В.Раменская - ГБОУ ВПО И.М.Сеченов атындағы Бірінші МММУ, Мәскеу, Ресей alursav@mail.ru

ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ТИОЗОНИД ПРЕПАРАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫНА КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕР

Туберкулезге қарсы тиозонид препаратының (ЗАО «ФАРМ-Синтез», Ресей) фармакокинетикасы жануарлар (светлогорск популяциясының шағын-шошқалары) асқазаны ішіне әртүрлі дозада бір реттік енгізуден кейін жүргізілді. Биологиялық нысандағы тиозонид концентрациясы масс-спектрометриялық детектирлеу арқылы сұйықтық хроматография әдісімен анықталды. Тиозонидтің қан сарысуындағы анықтау шегі 2 нг/мл құрады. Қорыта айтқанда, препараттың жүйелі қан айналымына жылдам еніп, онда ұзақ уақыт (48 сағаттан жоғары) сақталатыны анықталды.

Кілт сөздер: фармакокинетика, тиозонид, туберкулезге қарсы препараттар.

SUMMARY

A.Y.Savchenko – c. med.s., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

G.V.Ramenskaya - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

PRECLINICAL PHARMACOKINETIC STUDIES ANTITUBERCULOSIS DRUGS TIOZONID

The animals (mini-pig) studied the pharmacokinetics of anti-TB drugs tiozonid (manufactured by JSC "FARM-Synthesis", Russia) after a single intragastric administration of different doses. Concentrations of tiozonid in biological objects were determined by LC/MS. Limit of detection - 2 ng/ml. It has been established that the drug penetrates rapidly into the blood and long circulating therein (over 48 hours).

Keywords: pharmacokinetics, tiozonid, anti-tuberculosis drugs.

УДК 615.32:615.453.6:658.562:543.544.943.3

Г.Д. Слипченко - к.ф.н доцент кафедры заводской технологии лекарств НФаУ, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, e-mail:galinaslipchenko@rambler.ru

В.А. Бовтенко - м.н.с, научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков, Украина

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО СУХОГО МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Аннотация

Наиболее распространенным методом идентификации и количественного определения флавоноидов в настоящее время является хроматографические методы такие как ТСХ, ВЭЖХ. Гармонизация национальной системы обеспечения качества лекарственных средств с европейскими требованиями поднимает на высокий уровень аналитический контроль качества. Для объективной оценки аналитических методик служит проведение валидационной процедуры. Результаты проведенных валидационных исследований характеризуют степень точности и воспроизводимости метода, а также позволяют оценить погрешность методики. Научная работа посвящена проведению валидации аналитической методики определения подлинности таблеток с экстрактом шлемника байкальского сухого методом тонкослойной хроматографии и количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на байкалин методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях.

Ключевые слова: валидация, аналитические методики, байкалин, тонкослойная хроматография.

Одним из перспективных источников фитопрепаратов считаются лекарственные растения, содержащие флавоноиды, которые в силу широкого распространения в растениях и большого структурного разнообразия в настоящее время находятся в центре внимания исследователей в области фармакогнозии, фармации и медицины [1-3].

Наиболее распространенным методом идентификации и количественного определения флавоноидов в настоящее время являются хроматографические и спектральные методы анализа.

Материалы и методы.

Предложено проводить стандартизацию препарата с использованием тонкослойной хроматографии, для теста идентификации, и спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях для идентификации и определения количественного содержания.

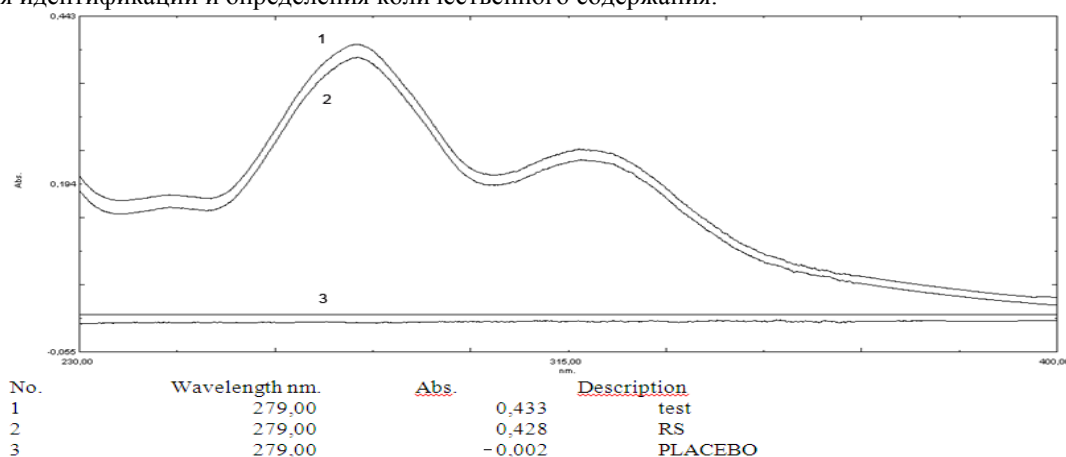


Рисунок 1 - Уф-спектры 1-раствора СО байкалина, 2- раствора препарата и 3- раствора плацебо

Экспериментальная часть.

В соответствии с ГФУ и Руководством СРМР/ICH/381/95 для аналитической методики идентификации необходимо определять ее специфичность. Специфичность методики ТСХ определяется тем, что Rf пятна байкалина полученного на хроматограмме испытуемого раствора совпадает с Rf пятна байкалина полученного на хроматограмме рассчитанного по хроматограмме раствора СО байкалина и составляет около 0,5, а так же тем, что на хроматограмме раствора плацебо отсутствуют пятна с коэффициентом Rf соответствующим коэффициенту Rf байкалина на хроматограмме раствора СО байкалина.

Для аналитической методики идентификации методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях была определена ее специфичность, а для методики количественного определения так же правильность, прецизионность, линейность и диапазон применения. Для прогнозирования воспроизводимости методики, так же проведен расчет полной неопределенности методики.

Специфичность методики определяется тем, что на УФ-спектре поглощения раствора плацебо, записанного в области от 230 нм до 400 нм, поглощение в области определяемых максимумов поглощения не должно превышать максимально допустимого значения для систематической погрешности (не более 1,02 % от поглощения раствора в максимуме). Так же на УФ-спектрах поглощения раствора препарата и раствора стандартного образца байкалина максимумы поглощения должны совпадать с точностью до ± 2 нм и находится в области 279 ± 2 нм и 320 ± 2 нм.

Таблица 1 - Результаты анализа растворов модельных смесей, содержащих от 80 % до 120 % байкалина, и их статистическая обработка

№ р-ра	Введено в % от номинального содержания (X_i , факт., %)	Найдено в % от номинального содержания (Y_i , %)	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \cdot \frac{Y_i}{X_i}$
1	80,17	80,62	100,56
2	85,33	85,66	100,39
3	89,83	89,34	99,45
4	95,33	94,57	99,20
5	100,67	100,19	99,52
6	104,83	105,23	100,38
7	109,67	108,91	99,31
8	115,17	114,53	99,44
9	120,33	119,96	99,69
Среднее, Z_{cp} , % =			99,77
Относительное стандартное отклонение, RSD_z , %			0,5231
Относительный доверительный интервал, Δ , %			0,9727
Критическое значение для сходимости результатов α_{As} , % =			3,2
Систематическая погрешность $\beta = Z_{cp} - 100 $			0,23
Критерий незначимости систематической ошибки 1) статистическая незначимость: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 0,97/3 = 0,32 \% > 0,23 \%$ Если не выполняется 1), то:			Выполняется
2) практическая незначимость: $\delta, \% \leq 0,32 \times 3,2 = 1,02 \% > 0,23 \%$			Выполняется
Общий вывод о методике			КОРРЕКТНА

Из рис.1 видно, что максимумы поглощения на УФ спектрах препарата и раствора стандартного образца байкалина совпадают, а величина поглощения раствора плацебо составляет соответственно 0,46 % раствора СО байкалина и 0,47 % для раствора препарата, что соответствует установленным требованиям.

Закладку экстракта шлемника байкальского сухого в препарат проводят в пересчете на 30 % содержание байкалина, таким образом номинальное содержание его в таблетке составляет 15 мг. При В=10% пределы содержания составляют от 13,5 мкг до 16,5 мкг в одной таблетке.

Согласно методике из количества порошка соответствующего 1 таблетке извлекают определяемое вещество и разводят в 2500 раз. Соответственно рабочая концентрация составляет около 12 мкг/мл.

Исследования валидационных характеристик: правильность, прецизионность и линейность проводили методом введено/найденно в диапазоне концентраций байкалина от 80 % до 120 % от номинального, т.е. от 12 мг до 17 мг в одной таблетке или от 9,6 мкг/мл до 14,4 мкг/мл для концентраций растворов модельных смесей.

Расчет содержания проводили с использованием удельного показателя поглощения байкалина, который равен 600.

В табл. 1 приведены расчеты основных валидационных параметров характеризующих правильность и прецизионность аналитической методики.

Полученное значение доверительного интервала величины \bar{z} (0,5231 %) меньше критического значения для сходимости результатов (3,2 %), что указывает на хорошую сходимость получаемых результатов.

Значение систематической ошибки $-0,23\%$ удовлетворяет требованиям статистической и практической незначимости, что характеризует правильность методики.

Исследование линейной зависимости $Y=A+BX$, где X-введенное количество определяемого вещества, Y- найденное количество определяемого вещества, проводили в диапазоне концентраций от 80 % до 120 % по отношению к номинальному значению. В табл. 2 приведены рассчитанные параметры линейной зависимости отношения введено/найденно.

Линейность зависимости между взятым и найденным количеством байкалина подтверждается соответствием требованиям критерия приемлемости для коэффициента корреляции $r = 0,99236$, который равен $r = 0,99947$.

Таблица 2 - Характеристики линейной зависимости найденной концентрации байкалина от его введенной концентрации

Параметры	Значения	Требования 1	Требования 2	Заключение
B	0,98136			
S_B	0,01208			
A	1,60945	$□ □ 1,895 \times S_A = 1,58$	$□ 5,2 $	Выполняются
S_A	1,21969			
RSD_o	0,46693			
r	0,99947	$> 0,99236 $		Выполняются

Таким образом, предложенная методика удовлетворяет требованиям к таким валидационным характеристикам, как правильность, прецизионность и линейность во всем диапазоне концентраций байкалина от 80 % до 120 % от номинального значения.

Таблица 3 - Данные для расчета неопределенности пробоподготовки для методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на байкалин

Операция пробоподготовки	Параметр расчетной формулы	Неопределенность Δ , %
<i>Испытуемый раствор</i>		
1. Взятие навески препарата, m	m = 210 мг	0,09 %
2. Доведение до объема в мерной колбе 100 мл	100	0,12 %
3. Отбор аликвоты 2 мл	2	0,5 %
4. Доведение до объема в мерной колбе 25 мл	25	0,23 %

Как указано выше, для прогнозирования воспроизводимости методики при повторных испытаниях или в других лабораториях проведен прогноз полной неопределенности методики (Δ_{As}): $\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}$, где Δ_{SP} - неопределенность пробоподготовки, Δ_{FAO} неопределенность конечной аналитической операции.

При этом полная неопределенность результатов анализа не должна превышать максимально допустимую неопределенность результатов анализа для допусков содержания: $\pm 10\%$ – $\max \Delta_{As} \leq 3,2\%$.

Суммарная неопределенность пробоподготовки для препарата рассчитана согласно операций приведенных в таблице 3 Δ_{SP} равна:

$$\Delta_{SP}, \% = \sqrt{0,09^2 + 0,12^2 + 0,5^2 + 0,23^2} = 0,57$$

Неопределенность конечной аналитической операции измерения рассчитан из относительного стандартного отклонения (*RSD*, %) для полученных результатов и составила 0,15%. Соответственно величина полной неопределенности методики определения байкалина составляет, 0,59%, что не превышает критического значения 3,2%:

ВЫВОДЫ

Представленные результаты показывают, что методика количественного определения байкалина в диапазоне применения методики соответствует критериям приемлемости для валидационных характеристик: *специфичность, правильность, прецизионность (сходимость) и линейность*. Полная прогнозируемая неопределенность результатов анализов не превышает критическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang, H., Cao, J., Xu, S., Gu, D., Wang, Y., Xiao, S. Depletion of high-abundance flavonoids by metal complexation and identification of low-abundance flavonoids in *Scutellaria baicalensis* Georgi //Journal of Chromatography A.- 2013.-V. 1315, № 8 November.- P. 107-117.
2. Zhu, H., Wang, Z., Xing, Y., Gao, Y., Ma, T., Lou, L., Lou, J., Wang, Y. Baicalin reduces the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia in vitro by increasing the expression of tight junction proteins in brain microvascular endothelial cells //Journal of Ethnopharmacology.-2012.- № 141 (2), pp. 714-720.
3. Islam, M.N., Chung, H.J., Kim, D.-H., Yoo, H.H. A Simple isocratic HPLC method for the simultaneous determination of bioactive components of *Scutellariae Radix* extract // Natural Product Research.-2012.-V.26, № Issue 21.-P.1957-1962.

ТҮЙІН

Г.Д. Слипченко - фарм.ғ.к., дәрілік заттар технология кафедрасының доценті, Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина e-mail: galinaslipchenko@rambler.ru
В.А. Бовтенко - м.н.с, "Монокристалдар Институты" Ғылыми-технологиялық кешені Украина ҰҒА, Харьков қ., Украина

ЖҰҚА ҚАБАТТЫ ХРОМАТОГРАФИЯ ӘДІСІМЕН БАЙКАЛ ТОМАҒА ШӨБІНІҢ ҚҰРҒАҚ ЭКСТРАКТІ БАР ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ ӨЗІ ЕКЕНДІГІН АНЫҚТАУДЫҢ АНАЛИТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕМЕСІН ВАЛИДАЦИЯЛАУ

Қазіргі уақытта флавоноидтарды идентификациялау мен сандық мөлшерін анықтауда кең таралған әдістердің бірі - хроматографиялық, оның ішінде ЖҚХ, ЖЭСХ әдістері. Дәрілік заттар сапасын қамтамасыз етудің ұлттық жүйесі мен европалық талаптар үйлесімі сапаны аналитикалық бақылауды жоғары деңгейге көтереді. Аналитикалық әдістемелерді шынайы бағалау валидациялық сипаттамаларды жүргізу болып табылады. Жүргізілген валидациялық зерттеулер нәтижелері әдістің дәлдігі мен қайталанғыштығын, сонымен бірге әдістеменің қателігін бағалауға мүмкіндік береді. Ғылыми жұмыс байкал томаға шөбі құрғақ экстрактісі бар таблеткалардың өзі екендігін жұқа қабатты хроматография әдісімен анықтаудың аналитикалық әдістемесіне валидациялау жүргізуге және байкалинді ескере отырып, флавоноидтар суммасының сандық мөлшерін ультракүлгін және көрінетін аймақта спектрофотометрия әдісімен анықтауға арналған.

Кілт сөздер: валидациялау, аналитикалық әдістемелер, байкалин, жұқа қабатты хроматография

SUMMARY

G.D.Slipchenko – c.pharm.s., docent of the Department of Industrial technology of the drugs, National University of Pharmacy Ukraine, Kharkov, galinaslipchenko@rambler.ru

V.A.Bovtenko – Scientifically technological complex "Institute of singlecrystals" NAN of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine

VALIDATION OF ANALYTICAL METHODOLOGY OF DETERMINATION OF AUTHENTICITY OF PILLS WITH EXTRACT OF BAIKAL SKULLCAP DRY METHOD LIQUID CHROMATOGRAPHY

By the most widespread method of identification and quantitative definition of flavonoids is chromatographic methods such as TSH, VEZhH now. Harmonization of national system of ensuring quality of medicines with the European requirements lifts analytical quality control on high level. For an objective assessment of analytical techniques carrying out validation procedure serves. Results of the conducted validation researches characterize degree of accuracy and reproducibility of a method, and also allow to estimate a technique error. Scientific work is devoted to carrying out validation of an analytical technique of determination of authenticity of tablets with extract of a scutellaria dry by method of a thin layer chromatography and quantitative determination of the sum of flavonoids in terms of baicalin by a spectrophotometry method in ultra-violet and visible areas.

Key words: validation, analytical methodologies, extract of baikal, TLC.

УДК 615.322:616.5

О.И.Терёшкина - к.ф.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г.Москва,
Российская Федерация, o-i-ter@ya.ru

Г.В.Раменская - ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Россия o.i.ter@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА СОВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА БЕЗОПАСНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

АННОТАЦИЯ

Проведены исследования по систематизации информации о безопасности применения лекарственного растительного сырья, отдельных биологически активных веществ, а также вспомогательных веществ, которые могут являться факторами риска современного лекарственного растительного препарата при его медицинском применении в дерматологии. Информация может быть актуальной на стадии фармацевтической разработки препарата, при проведении экспертных исследований по оценке его безопасности, при медицинском назначении и применении препарата.

Ключевые слова: безопасность, лекарственный растительный препарат, вспомогательные вещества

В настоящее время по-прежнему актуальным является применение лекарственных растительных препаратов (ЛРП) [4,5], в том числе в дерматологии. В ЛРП можно учесть все основные направления терапии дерматитов, вызываемых воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов. Лечение дерматитов носит комплексный характер, предполагает введение препаратов не только наружно, но и внутрь, а также длительность и непрерывность лечения. В связи с этим при дерматитах целесообразно применение фитотерапии, позволяющей проводить индивидуальное лечение одновременно по нескольким направлениям.

Особенности эффективности лекарственных растительных препаратов в дерматологии связаны с полиморфностью действия растительного сырья, возможностью использования малокомпонентных сборов и коррекции схемы лечения в зависимости от состояния пациента, от его индивидуальной переносимости. Проведение длительного курса лечения традиционно обусловлено, как правило, низкой токсичностью растительного сырья, возможностью применения комплексных схем лечения с препаратами иного происхождения [1]. Однако понятие безопасность применения современного ЛРП имеет свои особенности, связанные с его составом, и значительно отличается от традиционного. Отличия связаны с новым уровнем изученности

безопасности лекарственного растительного сырья, фитохимического состава биологически активных веществ (БАВ), вспомогательных веществ лекарственной формы, современных технологических и экологических факторов риска [2].

Цель исследования: систематизация факторов риска медицинского применения современного ЛРП в дерматологии.

Материалы и методы. Проведены информационно-аналитические исследования по систематизации информации о безопасности применения лекарственного растительного сырья, биологически активных веществ, вспомогательных веществ, которые могут являться факторами риска современного лекарственного растительного препарата при его медицинском применении в дерматологии.

Результаты и обсуждение. На основании анализа информации современных зарубежных специализированных справочных изданий, документов, руководств [6,7,8,9,10] дополнена база данных по безопасности ЛРП. Так, например, согласно информации, включенной в *Monographs on medical uses of plant drugs ESCOP* противопоказанием к применению ЛРП на основе цветков арники (*Arnica montana L.*) и календулы (*Calendula officinalis L.*) в различных лекарственных формах (настои, настойки, жидкие экстракты, кремы, мази, гели, компрессы) является возможность аллергических реакций на семейство Сложноцветные.

Препараты на основе цветков арники могут вызвать также раздражение кожи и контактный дерматит. Применение наружно препаратов на основе листа розмарина (*Rosmarinus officinalis L.*), например, в форме спиртовых экстрактов, ванн, спиртового раствора эфирного масла, также может вызывать контактный дерматит и реакцию гиперчувствительности, обусловленных содержанием в листе розмарина фенолового дитерпенакарнозола. Применение ЛРП на основе ромашки лекарственной (*Chamomilla recutita L.*) наружно в виде компрессов, орошений, ванн, мазей, кремов может вызывать контактную аллергию у пациентов с аллергией к полыни. Оксид бисаболола В-типа может содержать следы контактного аллергена антекоталиба, в связи с чем в спецификации должно быть декларировано, что лекарственная форма, содержит сырье ромашки, свободное от антекоталиба.

В соответствии с современными представлениями должна соблюдаться осторожность в применении ЛРП на основе листа шалфея (*Salvia officinalis L.*), в связи с установленной токсичностью α - и β -туйона. Установлено, что токсичность туйона усиливается в присутствии этилового спирта, в связи с чем ограничение в применении должны иметь спиртовые формы листа шалфея (НРМС ЕМА Public statement of the use of herbal medical products containing thujon», Draft, 2). Вспомогательные вещества (ВВ), разрешенные для применения на кожу и относящиеся к категории «nontoxic and nonirritant material» (не токсичные и не вызывающие раздражение), также могут иметь ограничения в применении.

Так, к ВВ, вызывающим контактный дерматит, относятся: касторовое масло, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, хлоргидроксиленол, дибутилсебакат, мочевины, мальтол. К ВВ, вызывающим реакции гиперчувствительности, относят: бензилбензоат, бронопол, парабены, цетостеариловый, цетиловый и стеариловый спирты, цетримид, дибутилфталат, оливковое масло. Бензойная кислота, бензилбензоат, бронопол (0,1%), красители (тартразин, сансет солнечный закат, кармуазин, амарант, понсо 4Р, бриллиантовый черный), минеральное масло могут вызвать аллергические реакции в составе ЛРП. Этиловый спирт (50%), бензетония хлорид (5%), бензилбензоат, цетилпиридиния хлорид (0,05%) могут вызвать раздражение кожи [7]. Особый риск может представлять применение спиртосодержащих лекарственных растительных препаратов у детей, в связи с особенностями метаболизма этилового спирта в детском организме [3,8]. Одним из путей решения проблемы безопасного использования этилового спирта (ЭС) в составе лекарственных препаратов является нормирование содержания в них ЭС и нормирование допустимого уровня суточного потребления ЭС пациентами детского возраста.

Европейское медицинское агентство предлагает применять меры потенциальной защиты педиатрической популяции пациентов от влияния ЭС: минимизировать применение этанолсодержащих лекарственных форм у детей, применять их только на основании учета оценки польза/риск, избегать продолжительного использования, не применять у детей до 2-х лет, применять у детей до 6 лет не более 1 недели. При разработке препарата принимать во внимание, что значение содержания этанола после приема препарата в крови пациента не должно превышать 0,125 г/л, в связи с чем необходимо проводить предварительные расчеты содержания ЭС в крови по разработанной формуле с учетом массы тела/возраста ребенка и концентрации ЭС в препарате.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на этапе фармацевтической разработки ЛРП для медицинского применения в дерматологии и его стандартизации необходимо учитывать информацию о безопасности медицинского применения каждого из компонентов состава препарата: лекарственного растительного сырья, отдельных биологически активных веществ, вспомогательных веществ. Современная информация о безопасности применения каждого из компонентов ЛРП может быть актуальна и при оценке безопасности ЛРП экспертом, его медицинском назначении врачом и применении препарата пациентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. Фармакотерапия с основами фитотерапии: Учебное пособие. - 2 изд. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.-490 с.
2. Терёшкина О.И. Актуальность проблемы систематизации информации о безопасности лекарственных растительных средств // Традиционная медицина - 2011. - №5. – С. 280-284
3. Терёшкина О.И., Гуськова Т.А. Проблема безопасности использования этилового спирта в составе лекарственных препаратов// IV Съезд токсикологов России, 6-8 ноября, г. Москва, Сборник трудов/Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., Изд-во Capital Press, 2013. – С.463-465
4. Уварова Ю. Российский рынок лекарственных средств на растительной основе//Ремедиум. - 2011. - № 11. - С 15- 17.
5. Филиппова И. Ромашка раздора// Ремедиум. - 2011. - № 11. - С. 11-14.
6. E/S/C/O/P Monographs//The Scientific Foundation for Herbal Products. – Thieme. - Second edition. - 2003.
7. Handbook of Pharmaceutical excipients/edited by Arthur H.Kibbe. - 6th ed. – 2009.
8. Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children// ЕМА /НМРС/85114/2008 <http://emea.europa.eu>
9. The Complete German Commission E Monographs//Therapeutic Guide to herbal Medicines. – American Botanical Council. - Austin, Texas. – First edition. - 1998.
10. WHO monographs on selected medicinal plants. - Vol. 1, 1999. - Vol. 2, 2002.-Vol.3, 2007.- Vol.4? 2009

ТҮЙІН

О.И.Терёшкина - фарм.ғ.к. И.М. Сеченов атындағы Бірінші ММУ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы, **e-mail:** o-i-ter@ya.ru

Г.В.Раменская - МБМ ЖКБ Бірінші И.М. Сеченов атындағы ММУ, Москва қ., Ресей, **e-mail:** ramenskaia@mail.ru

ЗАМАНАУИ ДӘРІЛК ӨСІМДІК ПРЕПАРАТЫ ҚҰРАМЫНЫҢ ДЕРМАТОЛОГИЯДА ҚОЛДАНУ ҚАУІПСІЗДІГІНЕ ӘСЕРІ

Дерматологияда медициналық мақсатпен қолданылатын заманауи дәрілік өсімдік препараты құрамындағы дәрілік өсімдік шикізаты, жеке биологиялық компоненттер, сонымен қатар қосымша заттардың әсерінен туындайтын қауіп-қатер ықпалы туралы ақпаратты жүйелеу зерттеулері көрсетілген. Ақпарат дәрілік препаратты жасау, қауіпсіздігін бағалау бойынша сараптамалық зерттеу-лер жүргізуде, медициналық тағайындауы мен препаратты қолдауында өзекті болып табылады.

Кілт сөздер: қауіпсіздік, дәрілік өсімдік шикізаты, қосалқы заттар

SUMMARY

O.I.Tereshkina – c.pharm.s., sei hpt the first Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia **e-mail:** o-i-ter@ya.ru

G.V.Ramenskaya - sei hpt the first Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia **e-mail:** ramenskaia@mail.ru

INFLUENCE OF COMPOSITION OF THE MODERN HERBAL DRUGS FOR SAFETY IN DERMATOLOGY

Studies on the systematization of information on the safety of medicinal plants, the individual active substances and excipients, that may be risk factors for modern herbal drugs during its medical use in dermatology. Information may be relevant at the stage of the pharmaceutical drug development, expertise in conducting studies to assess its safety, during a medical appointment and application herbal drugs.

Keywords: safety, medicinal vegetable preparation, auxiliary substances

УДК 37.013.2

Л.Л.Шамаль - аспирант третьего года, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва,
Российская Федерация e-mail: levonna@list.ru

Г.В.Раменская - ГБОУ ВПО Певрый МГМУ им И.М.Сеченова, г. Москва, Россия,
e-mail: levonna@list.ru

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ТЕМОЗОЛОМИДА, ИМАТИНИБА И КАПЕЦИТАБИНА
IN VITRO**

АННОТАЦИЯ

В работе проведены исследования взаимозаменяемости воспроизведенных противоопухолевых лекарственных средств на основании их биофармацевтических свойств в условиях *in vitro*, при помощи теста сравнительной кинетики растворения в трех средах, при pH 1,2; 4,5; 6,8 и температуре 37°C с использованием "лопастной мешалки", при 50 об/мин, в объеме среды 1000 мл для иматиниба, и "вращающейся корзинки", при 100 об/мин, в объеме среды 900 мл для темозоломида и капецитабина. pH сред 1,2; 4,5; 6,8 и температура 37 °C имитируют внутреннюю среду ЖКТ[1-5].

Ключевые слова: тест кинетики растворения, темозоломид, иматиниб, капецитабин, биофармацевтические свойства, *in vitro*.

Цель исследования. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных противоопухолевых лекарственных средств темозоломида, иматиниба и капецитабина на основании их биофармацевтических свойств в условиях *in vitro*.

Материалы и методы.

Объекты исследования. 1.Исследуемое лекарственное средство: Темозоломид (капсулы 140 мг, 180 мг, опытный образец); Референтное лекарственное средство: Темодал (капсулы 250 мг, Шеринг-Плау Лабо Н.В.). 2.Исследуемое лекарственное средство: Иматиниб (капсулы 100 мг, опытный образец); Референтное лекарственное средство: Гливек (капсулы 100 мг, Новartis Фарма АГ). 3. Исследуемое лекарственное средство: Капецитабин (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, опытный образец); Референтное лекарственное средство: Кселода (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.).

Таблица 1- Значения скорости высвобождения темозоломида, иматиниба и капецитабина из лекарственных форм за 15 и 30 минут.

Время, мин	Препарат	Значения pH 1,2			Значения pH 4,5			Значения pH 6,8		
		Т	И	К	Т	И	К	Т	И	К
15	Test	93,88	91,39	94,88	93,09	99,46	93,83	93,53	92,23	94,25
	Ref	96,02	90,59	86,31	95,90	95,99	85,74	98,33	97,44	84,81
30	Test	103,4	93,22	103,8	102,48	101,0	103,6	102,1	98,06	102,9
	Ref	98,74	99,42	102,4	100,25	104,3	105,5	99,11	108,0	105,9
Наименование ЛП		Т	И	К	Т	И	К	Т	И	К
Скорость растворения		Быстрорастворимые ЛФ			Быстрорастворимые ЛФ			Быстрорастворимые ЛФ		

Т - темозоломид, И - иматиниб, К - капецитабин, ЛП - лекарственный препарат, ЛФ - лекарственная форма

Во "вращающуюся корзинку" из 6 сосудов, объемом 900 мл, при 100 об/мин, предварительно термостатированных при $37 \pm 0,5$ °С, помещали по одной капсуле каждого из препаратов Темозоломида. Последовательный отбор проб проводили через 10, 15, 20, 30 мин по 5 мл, причем такой же объем соответствующего буферного раствора добавляли в среду растворения для сохранения объема. Полученным пробам давали охладиться при комнатной температуре в течение 20 – 30 мин, затем фильтровали через мембранный фильтр «CHROMAFIL®». Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили 6 раз для каждого препарата. Параллельно и аналогичным образом проводили исследование референтного лекарственного средства Темодал. Аналогичным образом проводили тест сравнительной кинетики растворения для тестового препарата Капецитабина и референтного препарата Кселоды с единственной разницей в точках отбора проб. У Капецитабина дополнительно отбирали пробы после 5 мин от начала испытания; точки отбора проб составили: 5, 10, 15, 20, 30 минут, соответственно.

Для иматиниба использовали "лопастную мешалку" (скорость вращения 50 об/мин) из 6 сосудов с 1000 мл, и проводили аналогичные темозоломиду действия. Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре Cintra 101, GBC. Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм в области максимального поглощения при длине волны 330 нм (темозоломид), 265 нм (иматиниб), 310 нм (капецитабин), используя в качестве раствора сравнения соответствующую среду растворения.

Таблица 2 - Значения стандартного отклонения для каждого среднего значения

	Темозоломид		Временные точки			
			10	15	20	30
RSD, %	pH 1,2	Test	5,75	6,11	5,31	2,18
		Ref	5,21	6,43	3,25	2,98
	pH 4,5	Test	5,76	6,61	5,35	2,38
		Ref	5,41	6,41	3,35	2,99
	pH 6,8	Test	5,95	6,21	5,51	2,10
		Ref	5,35	6,45	3,27	3,01
	Иматиниб					
	pH 1,2	Test	5,26	1,39	1,70	2,09
		Ref	46,49	11,79	4,89	4,37
	pH 4,5	Test	11,10	4,13	3,78	2,65
		Ref	25,03	4,90	5,83	6,65
	pH 6,8	Test	16,55	4,60	2,26	3,03
		Ref	39,41	7,88	4,53	5,28
	Капецитабин					
	pH 1,2	Test	3,39	4,95	4,77	2,08
		Ref	2,74	3,83	1,96	2,49
	pH 4,5	Test	4,93	5,37	1,82	1,62
		Ref	4,11	3,30	2,37	5,14
	pH 6,8	Test	4,08	4,85	4,71	2,07
		Ref	4,50	3,47	3,34	7,74

Test - тестовый лекарственный препарат, Ref - референтный лекарственный препарат

Результаты и обсуждения.

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение f_2 лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85% лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки.

Во всех случаях (в трех средах pH 1,2; 4,5; 6,8) в течение 15 минут в раствор переходит более 85% лекарственного вещества, поэтому кинетика растворения исследуемых препаратов считается эквивалентной без математической оценки.

Величина стандартного отклонения для каждого среднего значения, за исключением первой временной точки, не должна быть больше 10%.

По результатам статистической обработки препаратов темозоломид, иматиниб и капецитабин, величины стандартных отклонений ни в одном из случаев не превышают 10% и за 15 мин все перечисленные препараты переходят в раствор более 85%.

ВЫВОДЫ.

Были подобраны оптимальные условия и проведен тест сравнительной кинетики растворения темозоломида, иматиниба и капецитабина в трех средах (pH 1,2; 4,5; 6,8) с использованием "вращающейся корзинки" и "лопастной мешалки". Сделано заключение о возможности применения методов *in vitro* в оценке взаимозаменяемости изучаемых лекарственных средств на основании вышеперечисленных методик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Draft Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms containing certain Active Moieties/ Active Ingredients based on a Biopharmaceutics Classification System, February 1999, CDER/FDA.
2. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R.A., A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability // Pharmaceutical Research, 1995, № 12: p. 413 – 420
3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I.-М.:Гриф и К., 2013-328 с.
4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Утвержден распоряжением Правительства РФ от 7 декабря 2011 г. №2199-р. – М., 2011.
5. Список стратегически значимых лекарств. Распоряжение №1141 от 06.07.2010 г. «Об утверждении перечня стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации для лечения наиболее распространенных заболеваний.

ТҮЙІН

Л.Л.Шамаль - үшінші курс аспиранты, И.М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы, e-mail: levonna@list.ru

Г.В.Раменская - МББМ ЖКБ Бірінші И.М. Сеченов атындағы МММУ, Москва қ., Ресей, e-mail: levonna@list.ru

ТЕМАЗОЛАМИД, ИМАТИНИБ ЖӘНЕ КАПЕЦИТАБИН ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРГЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРЫНЫҢ *IN VITRO* САЛЫСТЫРМАЛЫ ЕРУ КИНЕТИКАСЫ

Жұмыста жаңғыртылған қатерлі ісіктерге қарсы дәрілік препараттардың бірін-бірі алмастырушылығын *in vitro* жағдайларында салыстырмалы еріту кинетика тестының көмегімен үш ортада: pH 1,2; 4,5; 6,8 және 37⁰С температурада «қалақшалы араластырғыш» көмегімен 50 айн/мин, иматиниб үшін 1000 мл орта көлемі және 100 айн/мин «айналмалы кәрзеңкеде», орта көлемі 900 мл темозоломид пен капецитабин үшін, орта pH 1,2; 4,5; 6,8 және 37⁰С температура асқазан ішек трактысының ішкі ортасына ұқсастандыру бойынша салыстырмалы еру кинетикасының зерттеулері көрсетілген.

Кілт сөздер: еру кинетикасының тесты, темозоломид, иматиниб, капецитабин, биофармацевтиалық қасиеттер, *in vitro*.

SUMMARY

L.L.Shamal – graduate student of the third year, Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia, e-mail: levonna@list.ru

G.V.Ramenskaya - Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia, e-mail: levonna@list.ru

COMPARATIVE TEST OF DISSOLUTION KINETICS OF ANTICANCER DRUGS: TEMOZOLOMIDE, IMATINIB AND CAPECITABINE *IN VITRO*

The work investigated the interchangeability of reproduced anticancer drugs based on their biopharmaceutical properties in *in vitro* conditions, using the comparative dissolution kinetics test in three environments, at pH 1,2; 4,5; 6,8 and temperature of 37°C using a “paddle stirrer”, at 50 rpm in a 1000 ml volume of medium to imatinib, and a “rotating basket” at 100 rpm in a volume of 900 ml of medium for temozolomide and capecitabine. pH 1,2; 4,5; 6,8 and temperature of 37°C imitates the internal environment of the gastrointestinal tract.

Key words: test of dissolution kinetics, temozolomide, imatinib, capecitabine, biopharmaceutical properties, *in vitro*.

УДК 615.214:615.9

А.Б. Шукирбекова – д.фарм.н., заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин АО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан, shukirbekovaalma@rambler.ru

К.С. МаксUTOва – студент АО «МУА», г.Астана, Республика Казахстан, beautiful-girl93@mail.ru

Г.А. Куатканова – студент АО «МУА», г.Астана, Республика Казахстан, gulzhanka_92kz@mail.ru

З.И. Турсынбаева – студент АО «МУА», г.Астана, Республика Казахстан, with_love...zaika@mail.ru

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТРОПИКАМИДА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

АННОТАЦИЯ

Цель работы разработка методик обнаружения тропикамида, выделенного из биоматериала с помощью осадочных, цветных реакций и реакций на функциональные группы. Описана аналитическая процедура определения тропикамида в биологическом материале с использованием качественных реакций на функциональные группы. Большое токсикологическое значение тропикамида вызывает необходимость разработки высоко-чувствительных методик его обнаружения в объектах биологического происхождения.

Ключевые слова: тропикамид, токсикологический анализ, биоматериал, методы.

Введение. В настоящее время большую популярность в качестве объектов злоупотребления приобретают холинолитики - атропиноподобные вещества, которые используются в качестве лекарственных средств. Данные препараты обладают выраженным центральным и периферическим холинолитическим эффектом. Они не относятся к наркотическим средствам, однако способны вызывать одурманивание и галлюцинации.

Тропикамид - мидриатическое, холинолитическое средство, блокирует м-холинорецепторы, вызывает мидриаз и паралич аккомодации.

Наркозависимые лица «ценят» тропикамид за схожий с героином эффект (присутствие галлюцинаций), чего не бывает при приеме опиатов. Желательный для наркоманов эффект от тропикамида сильный и быстрый, но длительность действия всего около 30 минут. Тропикамид также вызывает сильную зависимость, которая проявляется непреодолимой тягой к приему

препарата на фоне психомоторного возбуждения. Среди лиц, употребляющих тропикамид, есть потребители чистого тропикамида, и наркозависимые лица, которые используют тропикамид в сочетании с героином (дезоморфином) с целью получения эффекта «прихода» и пролонгирования действия героина.

По литературным данным тропикамид даже при закапывании в конъюнктивальный мешок хорошо всасывается со слизистой оболочки слезного канала в кровь и может оказывать нежелательные системные эффекты, такие как тахикардия, тошнота, рвота, возбуждение, мышечная ригидность, гипертермия, эпилептические припадки. При внутривенном введении эти эффекты многократно усиливаются и могут привести к тяжелым отравлениям. Это делает данный препарат актуальным в плане химико-токсикологического анализа.

Материалы и методы.

В качестве реагентов при разработке реакций идентификации тропикамида, выделенного из биоматериала, нами были использованы:

- для проведения исследований использовали раствор тропикамида с концентрацией 10 мг/мл (1%);
- для цветных реакций были использованы: концентрированная серная и концентрированная азотная кислоты, реактивы Марки, Фреде, Манделина, FPN, 10% раствор хлорида железа (III);
- для выполнения осадочных реакций был использован стандартный набор алкалоидных реактивов: реактив Драгендорфа, реактив Вагнера, реактив Майера, реактив Либермана, подкисленный раствор йодплатината, суспензия йодида меди;
- для реакций на функциональные группы были использованы: концентрированная азотная кислота, ацетон, спиртовой раствор гидроксида калия, раствор NaOH, 2,4-динитрохлорбензол, 95% спирт.

Изолирование тропикамида из биологического материала проводили методом А. А. Васильевой.

Так как тропикамид – слабое основание (величина $pK_a = 5,2$), он экстрагируется из водных растворов и разнообразных биологических объектов органическими растворителями, главным образом при $pH = 7-8$ ($pH = pK_a \pm 2$).

В качестве экстрагентов использовали хлороформ, так как тропикамид хорошо растворим в нём (1:2). Растворимость тропикамида в эфире в литературных источниках не указана.

При приготовлении испытуемого раствора 0,5 мл 1 % раствора (точная навеска) тропикамида развели в небольшом количестве дистиллированной воды и извлекали с учётом pK_a (5,2) при $pH = 2,0$ (при подкислении раствором щавелевой кислоты) и $pH = 8,0$ (при подщелачивании 25 % раствором аммиака) хлороформом 3 раза по 5 мл.

Результаты и обсуждение. *Цветные реакции.* В основе цветных реакций лежат обезвоживание, окисление, конденсация. Для проведения цветных реакций использовали раствор тропикамида концентрацией 10 мг/мл. Реакции проводили на специальных фарфоровых пластинках. Чувствительность реакций и предельное разведение рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{V \cdot 10^6}{m}, \rightarrow m = \frac{\tilde{N}}{V \cdot 10^6}$$

где : C - предельное разведение;
 V - объем капли, мл (0,05);
 m - предел обнаружения, мкг.

Взаимодействие тропикамида с растворами концентрированной азотной и концентрированной серной кислоты не дало окрашивания.

При взаимодействии тропикамида с реактивами Марки, Фреде, Манделина, FPN, 10% раствором $FeCl_3$ окрашивание также не наблюдалось.

Осадочные реакции. Осадочные реакции являются общими для гетероциклических и изоциклических оснований содержащие третичный атом азота. Поэтому эти реакции могут быть применены в качестве предварительных проб на наличие тропикамида, который выделен из биологического материала.

Каплю раствора тропикамида наносили на предметное стекло и выпаривали. Сухой остаток на стекле растворяли в 1-2 каплях 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Затем на стекло наносили каплю реактива Драгендорфа и соединяли капли с помощью стеклянной палочки. Появился осадок оранжево-коричневого цвета. Предел обнаружения 1,5 мкг в 1 мл пробы.

При добавлении капли реактива Вагнера появился бурый осадок. Предел обнаружения 1,5 мкг в 1 мл пробы.

Сухой остаток тропикамида с каплей реактива Майера наблюдали осадок желтого цвета. Предел обнаружения 2,0 мкг в 1 мл пробы.

При взаимодействии с реактивом Либермана появился желтый осадок. Предел обнаружения 10,0 мкг в 1 мл пробы.

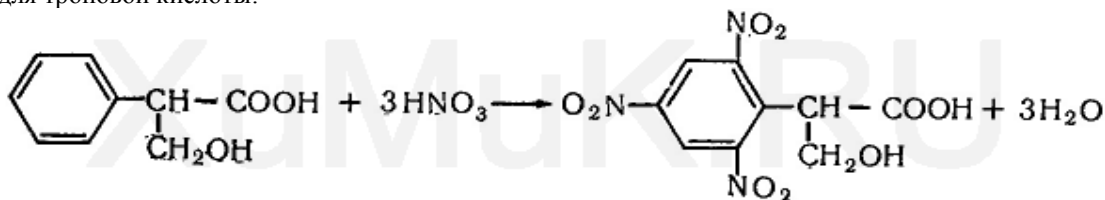
При добавлении капли подкисленного раствора йодплатината появился темно-коричневый осадок. Предел обнаружения 0,5 мкг в 1 мл пробы.

При взаимодействии тропикамида с суспензией йодида меди образовался темно-коричневый осадок. Предел обнаружения 2,5 мкг в 1 мл пробы.

Реакции на функциональные группы. Молекула органического вещества состоит из основания (скелета), содержащая или углеводородную (алифатическую) цепь, или ароматическую структуру, и определенного набора функциональных групп, наличие, расположение и взаимозависимость которых и определяют химические и фармакологические свойства соединения. Поэтому анализ лекарственного вещества органической природы сводится к реакциям, направленных на определение функциональных групп.

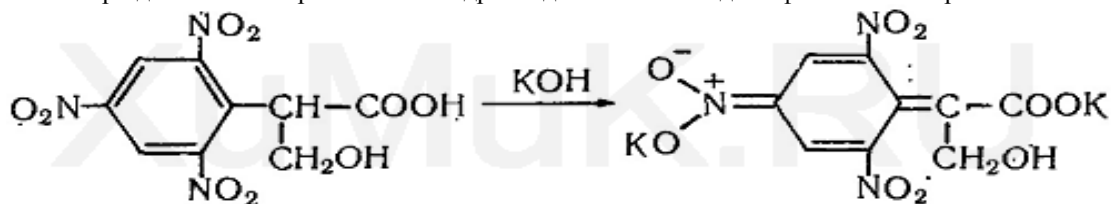
Тропикамид является производным троповой кислоты, которую можно определить характерной реакцией Витали-Морена. Основной характер тропикамида объясняется наличием гетероциклического атома азота и третичного атома азота в алифатическом радикале. Нами был проведен ряд реакций на функциональные группы тропикамида.

1. *Реакция Витали-Морена* (на троповую кислоту). При нагревании хлороформного раствора тропикамида с азотной кислотой (т.е. при гидролизе) возможно образование троповой кислоты, так как при реакции нитрования образовалось желтое окрашивание, которое характерно для троповой кислоты:



*тринитропроизводное троповой кислоты
желтое окрашивание*

При дальнейшем прибавлении гидроксида калия наблюдали фиолетовое окрашивание:



фиолетовое окрашивание

В фарфоровую чашку вносили несколько капель хлороформного раствора тропикамида и при комнатной температуре выпаривали досуха. К сухому остатку прибавляли 1 мл концентрированной азотной кислоты, жидкость на кипящей водяной бане выпаривали досуха. При этом сухой остаток приобрел желтую окраску. К сухому остатку с одной стороны добавляли 3-5 капель ацетона, а с другой – 1-2 капли 10 %-го спиртового раствора гидроксида калия. При соприкосновении указанных растворов с сухим остатком наблюдали быстроисчезающую фиолетовую окраску. Предел обнаружения 3 мкг в 1 мл пробы.

2. Реакция с раствором 2,4-динитрохлорбензола в этаноле (на пиридиновый цикл, реакция Цинке): 2-3 капли тропикамида и 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола растворили в 3 мл 95% спирта и кипятили в течение минуты, раствор окрасился в желтый цвет. После охлаждения и прибавили 1 каплю раствора NaOH, наблюдали фиолетовое окрашивание, которое при дальнейшем добавлении нескольких капель раствора щелочи постепенно перешло в буро-красное. Предел обнаружения 5 мкг в 1 мл пробы.

Выводы.

Среди использованных нами реактивов осадочных реакций для выявления тропикамида, выделенного из биоматериала наиболее чувствительными оказались реактивы Драгендорфа и Вагнера, подкисленный раствор йодплатината (чувствительность 1,5 и 0,5 мкг на 1 мл пробы).

Реактивы группового осаждения алкалоидов также дают осадки с белковыми веществами и продуктами их гидролиза. Таким образом, представленные реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов не являются специфическими. Данные реакции можно использовать как предварительные пробы на наличие азотсодержащих органических соединений основного характера, которые выделены из биологического материала.

Разработанные нами методики цветных, осадочных реакций и реакций на функциональные группы являются современными, экспрессивными, но малочувствительными, неспецифическими. Поэтому могут быть использованы в качестве предварительных проб и должны быть подтверждены данными физико-химических методов анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РК. - 2009.- 2 - том, Б. 91-93.

ТҮЙІН

А.Б. Шүкірбекова –фарм.ғ.д., «Астана медициналық университеті» АҚ фармацевтикалық пәндер кафедрасының меңгерушісі, Астана қ., Қазақстан Республикасы, shukirbekovaalma@rambler.ru

К.С. Максүтова – «Астана медициналық университеті» АҚ студенті, Астана қ., Қазақстан Республикасы, beautiful-girl193@mail.ru

Г.А. Куатканова – «Астана медициналық университеті» АҚ студенті, Астана қ., Қазақстан Республикасы, gulzhanka 92kz@mail.ru

З.И. Турсынбаева – «Астана медициналық университеті» АҚ студенті, Астана қ., Қазақстан Республикасы, with_love...zaika@mail.ru

БИОЛОГИЯЛЫҚ МАТЕРИАЛДАН ОҚШАУЛАУ АРҚЫЛЫ АЛЫНҒАН ТРОПИКАМИДТІ АШУ РЕАКЦИЯЛАРЫ АРҚЫЛЫ ӨЗІ ЕКЕНДІГІН АНЫҚТАУ

Биологиялық материалдан оқшаулау арқылы алынған тропикамидті анықтау үшін тұндыру, түсін өзгерту және функционалдық топтарға байланысты реакциялар жүргізу. Тропикамидке сезімтал болып табылатын реактивтерді анықтау. Тропикамидті анықтау үшін: түсті реакциялар, тұндыру реакциялары және функционалдық топтарға реакциялар жүргізілді. Түсті реакцияларды жүргізу үшін тропикамидтің 10мг/мл концентрациясы қолданылды. Тропикамидтің концентрлі азот қышқылы мен концентрлі күкірт қышқылымен әрекеттесуі нәтижесінде түс пайда болған жоқ. Марки, Фреде, Манделина, FPN, 10% FeCl₃ ерітінділерімен де сондай нәтиже болды. Драгендорф, Вагнер, Майер, Либерман реактивтерімен тұндыру реакцияларын жүргізгенде түрлі түсті тұнбалар түзілді. Тропикамидті анықтау үшін ұсынылған тұндыру реакцияларының ішінде ең сезімталы Драгендорф және Вагнер реактивтерімен реакциялар болып табылады. Ал функционалдық топтарға байланысты жүргізілген реакциялар тек азотқосылыстарының жалпы топтық реакциялары ретінде қолданылуы мүмкін, ол реакцияларды тек алдын ала сынама ретінде ғана пайдалануға болады.

Кілт сөздер: тропикамид, токсикологиялық анализ, биоматериал, әдістер.

SUMMARY

A.B. Shukirbekova – doctor of pharmaceutical sciences, Head of the Department of Pharmaceutical disciplines, “Astana Medical University” JCS, Astana, Republic of Kazakhstan, shukirbekovaalma@rambler.ru

K.S. Maksutova – student MUA, Astana, Republic of Kazakhstan, beautiful-girl93@mail.ru

G.A. Kuatkanova - student MUA, Astana, Republic of Kazakhstan, gulzhanka_92kz@mail.ru

Z.I. Tursynbaeva - student MUA, Astana, Republic of Kazakhstan, with_love...zaika@mail.ru

IDENTIFICATION TROPICAMIDE EXCRETED FROM BIOLOGICAL MATERIALS

To identify tropicamide, which was separated by biological materials, we need to sediment, change its color and make functional ordered reactions. We first determined reagents that are sensitive to tropicamide. To determine the identity of the tropicamide: there were three methods: color reactions, settlement reactions and functional order reactions. A 10 mg/ml concentrate of tropic amides was used to carry out color reactions. Color did not appear from interaction between tropicamide concentrate and nitric acid and also interaction between tropicamide concentrate and sulfuric acid. Additionally, tropicamide interaction with Marki Frede, Mandelina FPN, 10% FeCl₃ solutes had a similar effect. When a sediment reaction with Dragendorf, Venger, Maiyer, Libermans, reagents was performed, colorful sediments formed. Out of the three reactions used to determine tropicamide, the reactions with Dragendorf and Venger were demonstrated to be the most sensitive. The reactions carried out by functional groups used just general group reaction with nitrogen compound. This reactions can be used just by pre-trial.

Key words: tropicamide, toxicological analysis, biomaterial, method.

ӨОЖ 378.147.88

Урмашев Б.А., х.ғ.к., «Химияны оқытудың теориясы мен әдістемесі» кафедрасының доценті, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік университеті, Шымкент, ҚР

Мурзанова Д.А., м.ғ.к., «Морфологиялық пәндер» кафедрасының доценті, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент, ҚР

Сопбекова А.О., фарм.ғ.к., «Фармацевтикалық және токсикологиялық химия» кафедрасының профессоры м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент, ҚР

ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ ХИМИЯДАН СӨЖ ҰЙЫМДАСТЫРУ ЖӘНЕ БАҒАЛАУ БАРЫСЫНДАҒЫ ӘДІС-ТӘСІЛДЕР

ТҮЙІН

Мақалада авторлар дәріс, зертханалық және кеңес беру сабақтарының сапасын жоғарылату мақсатында студенттердің өз бетінше жұмыстарының негізгі жұмыс сәттерін және мысалдарын келтірген. Дидактикалық материалдарды – тесттік тапсырмаларды, дидактикалық және ақпараттық карточкаларды, жауаптары бар шаблондарды әзірлеуде оқытушының маңызды рөлі, күнделікті шығармашылық және ауыр жұмысы көрсетілген.

Кілт сөздер: дидактика, тиімділік, себеп, ақпарат, әдіс-тәсілдер, карточкалар, студент, оқытушы.

Жаңа материалды оқу барысында студенттерді өз бетінше жұмыстарды (СӨЖ) орындауға қатыстырудың әр түрлі әдіс-тәсілдері бар. Бұл әрине баршамызға белгілі жәйт. Мысалы, дәрісті оқып жатып толық бір ой төңірегінде сұрақ қоюға, жаңа тақырып бойынша ақпаратты тыңдап, соңынан қысқаша түсінікті айтуға болады. Соңғы уақыттарда кеңінен қолданыла бастаған бұл әдістің тиімділігі өте жоғары. Себебі, әр бір сәтте студент өзінен оқытушының тарапынан талап етілетінін сезінгендіктен толық дәрісті тыңдап, жақсы баға, яғни, жақсы білу үшін оны қысқаша жазып отыруға мәжбүр және міндетті де. Яғни, студент үшін басты себеп (мотивация) сұраққа

жауап беру үшін дайын қалыпта болу. Бұл жерде психологиялық фактор да үлкен роль атқарады. Мұндай дәрістерді мұқият жазып, дайын болу үшін студенттер бос уақытта миды тынықтыру керек екендігін түсінеді. Ал ол үшін әр бір бос уақытты тиімді пайдалану керек. Студенттерге бұл жағдайлар туралы оқытушы (дәріскер, тәлімгер) тарапынан да алдын-ала айтылады да және СӨЖ ұйымдастыру және жүргізу туралы кеңестер беріледі де. Екінші жағынан, оқытушы аудиторияның толық жұмыс жасап оқу үрдісіне қатысып отырғанын бақылайды.

Дәрістің барысында үйде алдын-ала әзірленген дидактикалық карточкаларды пайдаланған дұрыс. Себебі олар уақытты үнемдеп және оны тиімді пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл үнемделген уақытты жаңа тақырып бойынша қызықты материалдарды оқып шығуға жұмсауға болады немесе әр бір сұраққа келтірілген мысалдарды көбейту үшін пайдалануға болады. Әрине, СӨЖ ретінде тапсырма беру арқылы бұл карточкаларды әзірлеуге студенттерді жұмылдыруға болады. Бұл жағдайда студенттердің жұмысы міндетті түрде бағалануы керек. Жұмыстың бұл түрлерін силлабустағы реферат, баяндама, пікір жазу, тесттерді құрастыру сияқты тапсырма түрлеріне енгізу қажет, яғни рәсімдеу керек. Ол үшін алғашқы 1-2 дәрісті оқытушы оқып, соңынан карточкаларды таратып, олармен жұмыс жасау керек. Бір жағынан аудиторияның мұндай біріккен жұмысқа дайындығын және ынтасын байқауға болады. Ол үшін көп уақытты алмау керек (кем дегенде 15 минут). Себебі дәрістің материалы көлемді. Бұл әдіс-тәсілдерді жұмысқа жаңадан келген, яғни тәжірибесі аз оқытушылар үшін үйрену пайдалы. Топтың білім сапасы төмендеген жағдайда тәжірибесі мол профессор-оқытушылармен, кеңесіп қандай қателіктердің болғанын талдау керек. Сонда міндетті түрде оқытушының жұмысы өз нәтижесін береді.

Енді карточкалар туралы толығырақ тоқталып өтейік. Мүмкін болса, карточкаларды электронды түрде дайындап, интерактивтік тақтада көрсету керек. Карточкаларда келесідей мағлұматтар болуы мүмкін және ол оқытушының шығармашылық ұстанымына байланысты. Мысалы, карточканың 1-ші нұсқасының мазмұны: ксантиннің туындыларына химиялық реакцияларды жүргізу үшін реактивтердің жиынтығы берілген. Осы реактивтердің ішінен мурексидтік татпаны жасау үшін керек реактивтерді көрсету керек.

Мұндай карточкалармен жұмыс жасағанда оқытушы топтың студенттерін өзі ғана білетін белгілі ретпен орнынан көтеруі тиімді. Карточкалар бойынша толық дұрыс жауап болмаған жағдайда топтың басқа студенттері араласа алады. Әдетте дәріс материалдары алдын-ала силлабуста көрсетілгендіктен және оларға дайын болғандықтан студенттер жауаптары дұрыс болады. Карточкалардың 2-ші нұсқасының мазмұны: ксантиннің туындыларын спектралдық анықтау үшін келесі толқын ұзындықтары берілген – 270 нм, 272 нм, 273 нм. Осы толқын ұзындықтарының қайсысында ксантиннің туындыларын анықтау жүргізіледі?

СӨЖ тапсырмаларын студенттер жеке қабілеттеріне лайықтап бөлу жұмысты ұйымдастырудың басты шарты. Бұл мәселе критерилі бағалау технологиясы тұрғысынан да талап етіледі. Қарапайым мысал келтіреміз. Студент Омаров А. 90-100 балл аралығындағы тапсырмаларды орындай алады. Ал Мұхтаров Б. 75-89 балл аралығындағы тапсырмаларды орындай алады. Олай болса, студент Мұхтаровқа 90-100 балл аралығындағы тапсырмаларды орындай аламын деп оларды алудың ешқандай қажеттілігі жоқ. Алайда, уақыт келе Мұхтаров өз деңгейін жоғарылата алады. Ол осыған ұмтылуы керек. Сол сияқты 51-74 балл аралығындағы тапсырмаларды да СӨЖ-ге енгізу керек. Яғни, әр бір студент өзінің қабілеттілігіне қарай тапсырмаларды орындауға алады. Сондықтан да карточкалардың 3 деңгейде жасалуы шарт болады. Ал олардың нұсқаларының саны 3-тен кем болмауы керек. Қажеттілігіне қарай, яғни студенттердің санының артуына байланысты келесі оқу жылында нұсқалардың санын 4-ке және т.с.с. жеткізуге болады. Карточкалардағы тапсырмаларды орындау барысында студенттерден талдау, ойлау, салыстыру, дәлелдеуді және қорытынды жасай алуды қажет ету керек. Сонымен бірге студенттердің оқып жатқан және өткен сабақтарынан да пәнаралық байланыстарды орнату мақсатында сұрақтарды СӨЖ барысында қарастыру тиімді. Бұл жағдайда студенттердің басқа пәндер бойынша білімдерін өз бетінше қайталап және дамытып жүруі байқалады.

Дидактикалық материалдардың көмегімен студенттердің пәнге деген қызығушылығын бірте-бірте жоғарылатуға болады. Дидактикалық карточкалардағы материалдарды бастапқы уақытта оқулықтардан, лабораториялық практикумнан, әдістемелік нұсқаулардан алып, соңынан көлемді оқулықтарға, ғылыми журналдарға, монографияларға, яғни күрделі материалдарға көшуге болады. Мұндай ғылыми бағыттағы әдебиеттердің көздерінен алынған тапсырмалардың балдары 90-нан кем болмауы керек. Мұндай деңгейдегі жұмыстарды орындай алатын студенттерді кафедраның мәжілістерінде ерекше атап өтіп, оларды аналитикалық химия, фармацевтикалық

химия және токсикологиялық химия пәні олимпиадаларына және ғылыми-тәжірибелік конференцияларға қатысуға бірден-бір үміткер ретінде атап отыру келешекте өз тиімділігін береді. Студенттер өз-ара білімдерінің деңгейлерін салыстырып, бір-бірімен ақпаратпен алмасып, қарым-қатынас орнатады.

Дәрістерді сабақ кестесі бойынша зертханалық сабақтардан кейінгі күнге қойған жағдайда СӨЖ тапсырмалары бойынша әзірленген дидактикалық карточкалардың тиімділігін тағы пайдалануға болады. Әрине, студенттерге дәрістердің электрондық нұсқалары және тезистері алдын-ала беріледі. Алайда, дидактикалық карточкалармен жұмыс жасаған студенттердің ғана дәріс кезінде белсенділік танытатындығы білім беру жүйесінің тәжірибесінде анықталған.

Дидактикалық материалдардың келесі бір түрлері мәселені шешуге байланысты жасала алады. Мұндай карточкаларда білім алуға ынтасы жоғары студенттер үшін қызықты. Мысалы, карточканың 3-ші нұсқасы: жұппен жұмыс жасау барысында қсантиннің туындыларына жүргізілген реакция А және Б жұбында оң нәтиже берді, ал В және Г жұбында оң нәтиже берген жоқ. Себебін түсіндіріңіздер.

СӨЖ элементтері зертханалық сабақтардың барысында да кең байқалады. Қазіргі уақытта зертханалық сабақтарда топтың құрамында 10 студент қатысады. Студенттердің сабаққа дайындығын тексеру үшін тесттер қолданылады. Осы кезеңдегі басты мақсат – тесттердің сабақ тақырыбындағы материалдың көлемін толық қамтылуы. Бұл жерде студенттердің өтілетін сабаққа дайындалып келетіндігін ескеру керек. Сонымен бірге бақылау жүргізгенде өткен сабақтардың тақырыптары бойынша материалдан сұрақтарды енгізу тиімді. Бақылау кезінде оқу үрдісіндегі әр студенттің жеке басының қабілетіне қарай сұрақтар берілген тесттер де болуы керек. Себебі, орташа деңгейдегі дайындығы бар студент босқа қарап отырып қалмауы керек. Осы жағдайды көптеген оқытушылар ұмытып кетеді. Сонда ғана студенттер өзінің үнемі оқытушының тарапынан бақылауда екенін сезінеді. Бұл студентке психологиялық әсер етеді. Студент өзін еңбектенуге мәжбүрлейді, яғни мұндай оқу үрдісінің бақылау сатысының тәрбиелік маңызы бар.

Зертханалық сабаққа дайындалу барысында СӨЖ негізгі кезеңдері (қсантиннің туындыларына ХТТ жүргізу):

1. Сабақтың барысында қандай қосылыстармен жұмыс жасалады ?

2. Қосылыстарды бөліп алу және қоспалардан тазалау әдістерінің өзара ұқсастығы және айырмашылықтары қандай ?

3. Алынған қосылыстар үшін қандай химиялық реакцияны орындау қажет және қандай реактивтер қажет ?

4. Алынған қосылыстар үшін ЖҚХ қалай орындалады ?

5. Алынған қосылыстар үшін УК-аймақта зерттеу қалай жүргізіледі ?

6. Қандай қорытынды жасауға болады ?

7. Тақырыптың өткен сабақтардың тақырыптарымен қандай байланысы (ұқсастығы мен айырмашылықтары) бар ?

Осы сұрақтарға дайын студент тест нәтижесі бойынша жұмысқа жіберіледі. Соңынан студенттер зертханалық жұмыстарды орындап, алған нәтижелерін қорытындылап, есептерін тапсырады.

СӨЖ кеңес беру барысында да алатын орны ерекше. Себебі, рефераттарды, баяндамаларды, соңынан презентацияларды орындаған кезде де студенттердің өз бетінше оқып-білу және тану қабілеттері дамиды. Қазіргі уақытта студенттердің басым көпшілігінің қабілеттері сай болмаса да шамадан тыс тапсырмаларды алып орындауы жалпы ЖОО қалыптасқан. Осы тапсырмалар бойынша есеп беру кезінде олардың қиналатындығы және тіптен кеңес беру кезінде сұрақ қоймауы кей жағдайларда байқалуда. Кей жағдайларда білімі төмен студенттер білімі жоғары студенттермен бірігіп алып, жұмысты орындаған болып жүреді. Мұндайға жол беруге болмайды - мәселені дер кезінде анықтап, жүйелі қалыптасып кетпей тұрғанда жою керек. Ал, осы тапсырмаларды шамадан тыс қиындатып жібермеуге және орындауға кететін уақытын көбейтіп жібермеуге оқытушылар жауапты. Бөлім басшылары студенттерді анкеталау арқылы осыны қадағалауы керек. Осы орайда айтатын мәселе – ЖОО-да осы жұмысты, осы мәселе төңірегінде сұрақтарды бақылаушы бөлімнің жоқтығы.

Студенттердің пән бойынша білімдерін межелік бақылау (коллоквиум) барысында да СӨЖ-дің алатын орны ерекше. Коллоквиумға дайындалу үшін студенттерге алдын-ала сұрақтардың жалпы тізімі беріледі. Соңғы уақыттарда студенттерге ЖОО-ның порталы арқылы пәннің оқу-әдістемелік кешенінің (ПОӘК) электрондық нұсқалары берілетіндігі баршамызға мәлім. Алайда,

студент коллоквиумға осы сұрақтар бойынша дайындалуы үшін ОСӨЖ сабақтарында оқытушылардан кеңес алады. Бұл жағдайда да дидактикалық материалдардың тиімділігін атап кету орынды. Себебі, мұндай карточкалар арқылы студенттер кеңес алу кезінде коллоквиумды тапсыруға алдын-ала дайындала алады. Олар психологиялық тұрғыдан өзін дайындайды. Ол үшін карточкалардағы сұрақтарға сәйкесінше дайын жауаптары бар карточкалар (эталон-жауаптар) тағы да әзірленуі керек. Нәтижесінде студенттер коллоквиум кезінде қандай сұраққа қай қырыннан жауап беру керек екендігін түсінеді.

Оқытушы дидактикалық материалдардың көмегімен аз уақытта бүкіл 1 топтың студенттеріне коллоквиумға қатысты мәселені түсіндіріп береді. Бұл дидактикалық материалдардың тиімділігі – оқытушының уақытын және потенциалдық күш-қуатын үнемдейді. Оқытушы және студенттер бірыңғай жұмысқа жұмылдырылған қалпында өз тиімділігін көрсететін білім беру жүйесін құрайды. Сонымен қатар жүйелі ұйымдастырылған және уақытылы жүргізілетін СӨЖ тәрбиелік маңызы да жоғары.

Мақаламызды қорыта келе - қазіргі бәсекелестікке қабілетті болу заманында оқытушының болашақ мамандарға сапалы білім және саналы тәрбие беру жүйесінде өз жұмысына шығармашылық ұстаныммен қарағанда ғана оқыту нәтижелі болатындығын үнемі жадымызда сақтайық.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Яковлев Н.М., А. М. Сохор. Методика и техника урока / В помощь начинающему учителю, 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Просвещение, 1985г. - 208 с.

РЕЗЮМЕ

Урмашев Б.А., к.х.н., доцент кафедры «Теория и методика преподавания химии», Южно-Казахстанский государственный университет, г.Шымкент, РК
Мурзанова Д.А., к.м.н., доцент кафедры «Морфологические дисциплины», Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, РК
Сопбекова А.О., к.фарм.н., и.о.профессора кафедры «Фармацевтическая и токсикологическая химия», Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, РК

В статье авторами приведены основные рабочие моменты и примеры при проведении самостоятельных работ студента с целью повышения качества преподавания на лекционных, лабораторных занятиях и во время консультации. Указана важная роль, ежедневная творческая и трудоемкая работа преподавателя в процессе подготовки дидактических материалов – тестовых заданий, дидактических и информационных карточек, шаблонов с ответами.

Ключевые слова: дидактика, эффективность, мотивация, информация, способы, карточки, студент, преподаватель.

SUMMARY

Urmashev B.A., PhD, assistant professor of Department «Theory and Methods of teaching chemistry», SKSU, Shymkent, RK

Murzanova D.A., PhD, assistant professor of Department «Morphological discipline», South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent², Kazakhstan

Sopbekova A.O., PhD, acting Professor of Department «Pharmaceutical and Toxicological Chemistry», South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent², Kazakhstan

Article authors are the main working moments and examples of student's independent works to improve the quality of teaching in lectures, laboratory sessions and during the consultation. Given the important role the daily creative and hard work in the preparation of teaching materials, tests, teaching and information cards, templates, with answers.

Keywords: didactics, efficiencies, motivation, information, methods, cards, student, teacher.

**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
РАСТЕНИЙ: ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

УДК: 615.32

Ш.Р.Халилова - Ташкентский фармацевтический институт, кафедра фармакогнозии, Ташкент,
Республика Узбекистан, xalilova.shaxnoza@mail.ru

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИЗОФЛАВОНОИДОВ В СУХОМ ЭКСРАКТЕ
КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО**

АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные количественного определения изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового методом прямой спектрофотометрии в пересчете на формонетин.

Ключевые слова: клевер луговой, сухой экстракт, изофлавоноиды, спектрофотометрия, формонетин.

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекают вещества группы флавоноидов и изофлавоноидов. Эти соединения обладают высокой биологической активностью и, что особенно ценно, низкой токсичностью. Препараты, созданные на их основе являются высокоэффективными противоопухолевыми средствами, обладают антиоксидантными свойствами, снижают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы [1].

За последние двадцать лет число известных изофлавонов пополнилось на 230 новых соединений. Среди них большое разнообразие структур с различными заместителями и биологическими свойствами. В большинстве своем эти вещества были обнаружены у представителей семейства бобовых (*Fabaceae*), среди которых объектами наиболее интенсивного исследования оказались растения рода клевер (*Trifolium L.*). Это связано, прежде всего, с их практически повсеместным распространением, массовым произрастанием и популярностью в народной медицине.

Имеется большое количество данных по биологической активности изофлавоноидов клевера. В практике разведения рогатого скота давно известен факт, когда обильное поедание животными клевера приводит к их фертильности. Вполне закономерно, что такие свойства клевера не могли не привлечь внимания исследователей. S.M.Bocea с соавторами, экспериментально установили высокую эстрогенную активность экстрактов клевера лугового, которая была обусловлена изофлавонами даидзеином, генистеином, также их глюкозидами – даидзином и генистином [2].

Ch. Atkinson с соавторами показали высокую биологическую активность препарата, созданного на основе четырех изофлавонов: формонетина, биоханина-А, генистеина и даидзеина. Они испытали лекарственное средство на больных раком молочной железы и обнаружили прекращение роста опухоли у женщин, принимавших этот препарат. Причем никаких побочных действий отмечено не было. Этими же авторами установлены антилейкемические и протекторные свойства изофлавоноидов клевера лугового по отношению к сердечно-сосудистой системе [3].

В литературе приводятся экспериментальные данные, согласно которым изофлавоноиды клевера лугового снижают симптомы менопаузы в климактерический период, оказывают позитивное влияние на уровень триглицеридов, холестерина, увеличивают синтез простаглицлина, тестостерона в плазме, предотвращают возникновение рака молочной железы. Изофлавоны надземной части клевера лугового обладают также гипохолестеринемическими, антиатеросклеротическими свойствами, экстракт из надземной части оказывает гиполлипидемическое действие [4].

За рубежом на основе клевера лугового получен ряд биологически активных добавок для профилактики и вспомогательного лечения атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, желчного пузыря, поддержания иммунной системы и др. [5].

Для сухого экстракта клевера лугового была показана высокая антиоксидантная активность. В своих исследованиях бразильские ученые использовали хемилюминисцентный метод для установления антиоксидантных свойств экстрактов различных растений, смесей изофлавоноидов, а также чистых образцов флавоноидов, в частности – кверцетина, известного своими антиоксидантными свойствами и широко применяемого во всем мире. Они показали, что экстракт клевера обладает более высокой антиоксидантной активностью по сравнению со всеми остальными объектами их исследования, в том числе он более активен, чем мощный антиоксидант кверцетин [6].

Как видно из приведенных данных, спектр биологических свойств изофлавоноидов клевера достаточно широк, что, вместе с их очень низкой токсичностью, делает эти соединения перспективными для использования в лечебных целях. Общий недостаток перечисленных лекарственных средств и их существующих аналогов в том, что их главными действующими началами являются общие спиртовые экстракты, химический состав которых изучен недостаточно, а действующие вещества - не выявлены. В связи с этим научный интерес представляет изучение сухого экстракта из травы клевера лугового, произрастающего в Узбекистане на содержание изофлавоноидов для его стандартизации и создания новых эффективных лекарственных средств на его основе с последующим внедрением в медицинскую практику. Нами разработана методика качественного и количественного определения изофлавоноидов в траве клевера лугового [7].

Целью настоящей работы является количественное определение изофлавоноидов в сухом экстракте, полученного из надземной части клевера лугового, позволяющих быстро и объективно оценить качество сухого экстракта.

Экспериментальная часть. Объектом исследования служили образцы водно-спиртового сухого экстракта клевера лугового, полученного в Ташкентском фармацевтическом институте на кафедре фармакогнозии. Сухой экстракт клевера лугового по физико-химическим свойствам является сыпучим порошком, представляет собой от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, слабого своеобразного запаха, горького вкуса.

Методика количественного определения изофлавоноид в сухом экстракте клевера лугового. Для количественного определения изофлавоноидов использовали метод прямой спектрофотометрии. Для этого были изучены УФ-спектры водно-спиртовых извлечений сухого экстракта клевера лугового. Регистрацию спектров проводили с помощью спектрофотометра «Agilent 8453». Основной максимум поглощения извлечения из исследуемого препарата отмечен при длине волны 260 ± 5 нм. С ним практически полностью совпадал максимум поглощения раствора РСО формонетина (рис. 1). Отмеченное обстоятельство указывает на возможность использования формонетина в качестве стандарта при количественном определении изофлавоноидов в исследуемом объекте.

Около 1 г (точная навеска) сухого экстракта помещали в коническую плоскодонную колбу вместимостью 100 мл с притертой пробкой, прибавляли 30 мл 60% спирта этилового. Затем колбу соединяли с обратным холодильником и нагревали содержимое колбы на кипящей водяной бане при температуре 100°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяли дважды в описанных выше условиях, фильтровали в ту же мерную колбу. Затем объем извлечения доводили 60% спиртом этиловым до метки и перемешивали (раствор А).

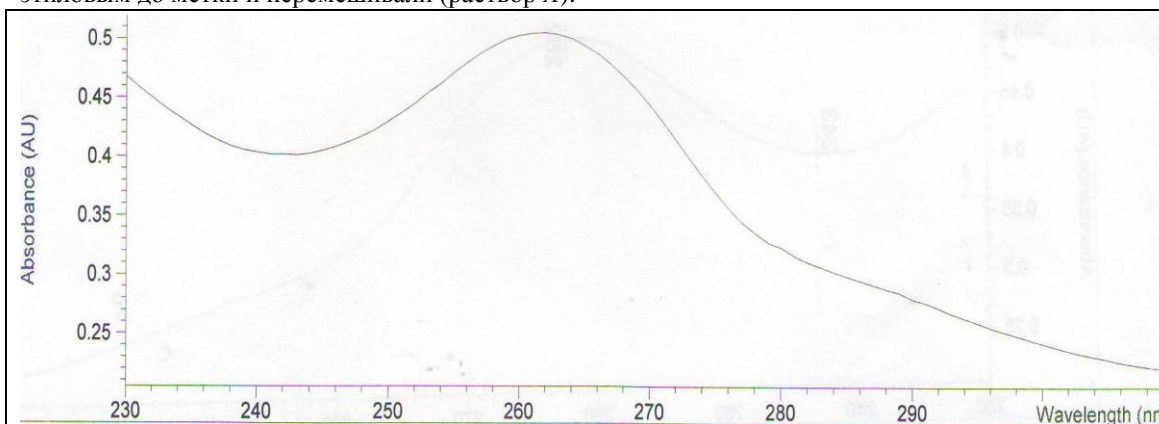


Рисунок 1 - Спектр поглощения раствора водно-спиртового извлечения из сухого экстракта клевера лугового

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 1 мл раствора *A* и доводили объем 60% этиловым спиртом до метки (раствор *B*). Оптическую плотность раствора *B* измеряли на спектрофотометре при длине волны $260 \pm 0,5$ нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 60% спирт этиловый. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца формонетина.

Содержание изофлавоноидов в пересчете на формонетин в сухом экстракте в процентах (*X*) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 0,6 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot m \cdot 1 \cdot (100 - W)}$$

где *D* - оптическая плотность испытуемого раствора; *D*₀ - оптическая плотность раствора РСО формонетина; *m* - масса сухого экстракта, в граммах; *m*₀ - масса РСО формонетина, в граммах; *W* - потеря в массе при высушивании сухого экстракта, в процентах.

Приготовление раствора стандартного образца. Около 0,02 г (точная навеска) РСО формонетина, предварительно высушенного до постоянной массы при 105°C в течение 3 ч, растворяли в 25 мл спирта метилового в мерной колбе вместимостью 50 мл при нагревании на водяной бане, охлаждали, затем доводили объем раствора до метки тем же спиртом и перемешивали (раствор *C*). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 0,6 мл раствора *C*, доводили объем 95% спиртом этиловым до метки и перемешивали.

Методика была апробирована с целью изучения ее воспроизводимости и точности. Ошибка единичного определения изофлавоноидов при доверительной вероятности 95% составляет $\pm 3,318$ % (табл.1).

Таблица 1- Метрологические характеристики методики количественного определения изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового

<i>F</i>	\bar{X}	S^2	<i>P</i> ,%	<i>t</i> (<i>P</i> , <i>f</i>)	Δx	ε ,%
4	10,28	0,058	95	2,78	0,341	3,318

С помощью методики количественного определения изофлавоноидов в пересчете на формонетин было определено его содержание в пяти сериях сухого экстракта клевера лугового (табл.2).

Таблица 2 -Содержание суммы изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового

Наименование	Содержание изофлавоноидов, %
Образцы сухого экстракта клевера лугового	
1	10,17 \pm 0,12
2	10,20 \pm 0,08
3	10,22 \pm 0,06
4	10,36 \pm 0,07
5	10,50 \pm 0,19

Установлено, что содержание изофлавоноидов в сухом экстракте колеблется от 10,17 до 10,50%.

Исходя из полученных данных, нами установлена норма количественного содержания изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового в пересчете на формонетин должно быть не менее 10%.

ВЫВОДЫ

1. На основании полученных результатов количественного определения установлены нормы содержания изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового методом прямой спектрофотометрии. Относительная ошибка определения при доверительной вероятности 95 % не превышает 5,0 %.
2. Содержание изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового колеблется от 10,17 до 10,50%.
3. Количественного содержания изофлавоноидов в сухом экстракте клевера лугового в пересчете на формонетин установлена не менее 10%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Middleton E., Kandaswami C., Theoharis C.T. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol. 52. P. 653–751.
2. Bouea S.M., Wiese Th.E., Nehls S., Burow M.E., Elliott S., Carter-Wientjes C.H., Shih B.Y., Mclachlan Jh.A., Cleveland Th.E. Evaluation of the Estrogenic Effects of Legume Extracts Containing Phytoestrogens // *J. Agric. Food Chem.* – 2003. – Vol.51. – P. 2193-2199.
3. Atkinson Ch., Oosthuizen W., Scollen S., Loktionov A., Day N.E., Bingham Sh. A. Modest Protective Effects of Isoflavones from a Red Clover-Derived Dietary Supplement on Cardiovascular Disease Risk Factors in Perimenopausal Women, and Evidence of an Interaction with ApoE Genotype in 49-65 Year-Old Women // *Human Nutrition and Metabolism.* – Vol.134, – 2004. – P.1759–1764.
4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. семейства Fabaceae – Аріасеae // Под ред. А.Л. Буданцева. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601с.
5. Халилова Ш.Р., Урманова Ф.Ф. Стандартизация травы клевера лугового, произрастающего в Узбекистане // *Фармацевтический журнал.* – Ташкент, 2013. – №4. – С.33-38.
6. Georgetti S. R., Casagrande R., Di Mambro V. M., Azzolini A. ECS., Fonseca M. JV. Evaluation of the Antioxidant Activity of Different Flavonoids by the Chemiluminescence Method // *AAPS FarmSci.* – Vol. 5, Iss. 2. – 2003. Article 20.
7. Khalilova Sh.R., Yuldashev M.P., Urmanova F.F. Procedure for determination of isoflavonoids in overground part of meadow clover growing in Uzbekistan // *Український медичний альманах.* – Луганськ, 2014. – Т.17. - №1. – С.4-7.

Түйін

Ш.Р.Халилова - Ташкент фармацевтикалық институты, фармакогнозии кафедрасы, Ташкент, Өзбекстан Республикасы, xalilova.shaxnoza@mail.ru

ШАБЫНДЫҚ ЖОҢЫШҚАНЫҢ ҚҰРҒАҚ ЭКСТРАКТИСІНІҢ ИЗОФЛОВОНОИДІНІҢ САНДЫҚ ТАЛДАУ КӨРСЕТКІШІ

Мақалада Шабындық жоңышқаның құрғақ экстрактісінің тура спектрофотометрия әдісі бойынша формонетинге салыстыра есептеуде жүргізілген сандық талдауы қарастырылған.

Кілт сөздер: шабындық жоңышқа, құрғақ экстракт, изофлавоноиды, спектрофотометрия, формонетин.

Resume

Sh.R.Khalilova - Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan, xalilova.shaxnoza@mail.ru

QUANTITATIVE CONTENT OF THE ISOFLAVONOIDS IN DRY EXTRACT OF THE MEADOW CLOVER

This article presents quantify the sum of isoflavonoids calculated with reference to formononetine in the meadow clover of dry extract, by applying a direct spectrophotometric technique.

Key words: meadow clover, dry extract, isoflavonoids, spectrophotometry, formononetine.

УДК 615.32/.42/.072

В.К. Яковенко, доцент, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, e-mail: v.iakovenko@gmail.com

ОЦЕНКА РИСКОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Аннотация

Методом имитационного моделирования рисков ситуаций с помощью риск-маппинга была проведена идентификация и оценка потенциальных рисков качества при производстве экстракционных лекарственных препаратов растительного происхождения. На основе экспертных оценок определены факторы риска и проведено их ранжирование по показателям «вероятность» и «степень воздействия». Исходя из степени возможных убытков, к наиболее критическим рискам отнесены нарушения режима экстракции. Полученные результаты позволили определить точки усиленного контроля технологического процесса, разработать мероприятия по профилактике рисков и алгоритмы проведения контроля.

Ключевые слова: риски качества, фармацевтическое производство, лекарственное растительное сырье, экстракционные лекарственные препараты

В отечественной и зарубежной литературе встречается достаточное количество методик идентификации и оценки рисков, которые разделяются на статистические, аналитические, экспертные. Статистические базируются на анализе данных и последующем моделировании ситуации с использованием математических моделей, аналитические – на анализе информации, количественных и качественных показателей, экспертные – основаны на субъективном анализе с использованием методологий ранжирования и сравнительных оценок [1, 2].

Для наглядного представления угрозы рисков, характерных для определенного процесса, в частности, для производства фармацевтических препаратов, нами был использован риск-маппинг, то есть визуальное представление рисков, которой позволяет оценить степень угрозы по нескольким параметрам [3,4]. В риск-мэппинге ось абсцисс отражает частоту или вероятность возникновения риска, а ось ординат – величину потенциального ущерба. В более сложных случаях риск может рассматриваться как функция из нескольких переменных.

Риск = F (P, I, V), где

P – вероятность возникновения риска (частота проявления угрозы);

I – ущерб, который непосредственно наносится активу;

V – уязвимость актива от заданной угрозы.

Целью нашего исследования было проведение имитационного моделирования рисков ситуаций с помощью риск-маппинга при производстве экстракционного препарата растительного происхождения, что позволит классифицировать риски и предложить мероприятия по их профилактике, исходя из степени возможных убытков.

Расчеты возможных потерь проводились исходя из объема партии многокомпонентного экстракционного препарата 200 кг (500 фл. по 40 мл) и общем производстве 5 партий в год.

Для построения карты необходимо выбрать для рисков значения таких показателей, как «Вероятность» и «Степень воздействия». Чаще всего в экономической теории эти показатели имеют три возможных качественных значения: низкая, средняя и высокая.

Вероятность реализации риска была установлена экспертами предприятия-производителя на основании своего понимания того, насколько возможна реализация риска в проекте. Для практических целей пользовались следующим подходом к преобразованию качественных значений в количественные и наоборот: низкая вероятность – 0-25 %; средняя – 25-75 %; высокая вероятность – 75 %-100 %.

При выборе значения параметра «Степень воздействия» пользовались следующими критериями по показателям «выход за рамки бюджета», «нарушение сроков», «нарушение

параметров качества», которые далее в оценках рисков назывались как «бюджет», «срок», «качество»):

Таблица 1- Критерии оценки рисков по показателям «Бюджет», «Срок», «Качество»

Обобщенные показатели, на которые влияет риск	Критерии оценки риска		
	Низкая	Средняя	Высокая
Бюджет (выход за рамки бюджета)	< 10 %	10 % < ... < 50 %	> 50 %
Срок (выход за регламентируемый срок)	< 10 %	10 % < ... < 50 %	> 50 %
Качество (несоответствие требованиям)	< 10 %	10 % < ... < 20 %	> 20 %

В ходе исследования значение параметра «Степень воздействия» определялись лицом, отвечающим за управление данным этапом производства (при наличии – управляющим по рискам), по своему усмотрению, основываясь на опыте и здравом смысле. При воздействии риска на какие-либо другие объекты (взаимное влияние рисков) общая степень воздействия либо вероятность возникновения риска повышались.

Методом имитационного моделирования была проведена оценка степени воздействия и вероятность наступления событий на этапе производства лекарственного препарата на основе лекарственного растительного сырья.

Результаты и обсуждение. Обобщенная экспертная оценка определила следующие факторы риска: поломка оборудования, остановка оборудования, обусловленная неподготовленностью к освоению новой продукции, перебои в энергоснабжении, водоснабжении, отсутствие на складе необходимого сырья, материалов и полуфабрикатов, недостаточная скорость мельницы, нарушение целостности сита, нарушение времени экстракции, нарушение температуры экстракции, несоблюдение температуры отстаивания, несоблюдение времени отстаивания, несоблюдение показателей давления, нарушение целостности фильтра, нарушения режима смешивания (скорость), нарушение режима смешивания (время смешивания), нарушение технологии приготовления (скорость смешивания), нарушение технологии приготовления (время смешивания), герметичность укупорки, объем наполнения, правильность и соответствие маркировки первичной, вторичной и групповой упаковки, комплектность упакованной продукции (наличие инструкции- вкладыша и т.п.).

Риски класса А («красные риски») являются очень критичными для любого проекта. Таким рискам необходимо уделять максимум внимания, их предотвращению должны быть посвящены значительные усилия. В данную область вошли следующие риски: нарушение времени экстракции, нарушение температуры экстракции, несоблюдение температуры отстаивания, несоблюдение времени отстаивания.

Риски класса В («оранжевые риски») являются критичными для высокобюджетных и краткосрочных проектов и достаточно серьезными для остальных типов проектов. В нашем случае к данным видам рисков были отнесены риски: поломка оборудования, отсутствие на складе необходимого сырья, материалов и полуфабрикатов необходимого качества, недостаточная скорость мельницы, нарушение целостности сита, нарушение технологии приготовления (скорость и время смешивания), фасовка (герметичность укупорки и объем наполнения).

Риски класса С («жёлтые риски») являются обычными для любых проектов, для их мониторинга и предотвращения силы и средства распределяются в соответствии с принципом экономности — общая стоимость мероприятий по управлению риском не должна превышать потенциальных убытков, помноженных на вероятность реализации риска. В область желтых рисков вошли риски: остановка оборудования, обусловленная неподготовленностью к освоению новой продукции, перебои в энергоснабжении, водоснабжении и т.д., несоблюдение показателей давления, нарушение целостности фильтра, нарушения режима смешивания (время и скорость смешивания).

ВЫВОДЫ.

Проведенные исследования позволили выявить и провести классификацию основных видов рисков, определить вероятность их возникновения, оценить степень их воздействия на производственный процесс и параметры работы организации, а именно: выход за рамки бюджета, нарушение сроков выполнения, нарушение качества производимой продукции. Полученные результаты позволили усовершенствовать систему контроля рисков на предприятии, а именно

разработать основные мероприятия по профилактике рисков, алгоритмы проведения контроля, точки усиленного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атапина Н. В. Сравнительный анализ методов оценки рисков и подходов к организации риск-менеджмента // Молодой ученый. — 2013. — №5. — С. 235-243.
2. Александров А.В. Фактор субъективности при оценке риска по качеству / А. В. Александров // Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль. — 2011. — №5 (28). — С. 116-119.
3. Lotlikar MV Quality risk management (QRM): A review //Journal of Drug Delivery & Therapeutics — 2013 — №. 3 (2). – P. 149-154.
4. Krauklis V., Botet J. Practical development aspects of risk management in pharmaceutical industry // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации — 2010. — №1 (9). — С. 26-32

ТҮЙІН

В.К. Яковенко, доценті, Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қаласы, Украина, e-mail: v.iakovenko@gmail.com

ӨСІМДІКТЕКТІ ЭКСТРАКЦИЯЛЫҚ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ӨНДІРІСТЕГІ ҚАУІПНІҢ БАҒАСЫ

Имитациялық моделдеудің әдісі бойынша риск-маппингтің көмегімен қауіпті ахуалдардың идентификациясы мен бағасы өсімдіктекті экстракциялық дәрілік препараттардың өндірістегі қауіпнің бағасының сапасы бойынша зерттеулер жүргізілді. Экспертті бағалаудың негізінде «ықтималдық» және «әсер ету деңгейі» көрсеткіштері нарықты саралау мен қауіпті факторлар бойынша анықтама жүргізілді. Шығын мүмкіншілігінің дәрежесін есепке ала отырып, ең критикалық қауіптілікке экстракция тәртібінің бұзылуын жатқызады. Алынған нәтижелер технологиялық үдерісті бақылауды күшейтуге, қауіптіліктің алдын алу бойынша шараларды және бақылауды жүргізу алгоритмін құруға мүмкіншілік береді.

Кілт сөздер: қауіптілік сапасы, фармацевтикалық өндіріс, дәрілік өсімдік шикізаты, экстракциялық дәрілік препараттар

SUMMARY

V.K. Iakovenko, associate professor, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine, e-mail: v.iakovenko@gmail.com

RISK ASSESSMENT IN THE MANUFACTURE OF EXTRACT-BASED HERBAL MEDICINES

By the method of simulation modeling of risk situations by applying risk-mapping, the identification and estimation of potential risks of quality in the process of manufacturing of extract-based herbal medicines was carried out. On basis of expert reviews, the risk factors were defined and then they were rating according to the indicators «probability» and «severity limit». Based on level of possible loss, the disturbance of extraction is considered the most crucial risk. The results obtained have made it possible to define points of technological process enhance monitoring, to develop risk-preventive activity and algorithm of control management.

Key words: quality risks, pharmaceutical manufacture, medicinal herbal raw, extract-based medicines

УДК 547.314 +582.998

С.Х. Закиров – к.х.н., Ташкентский Государственный Аграрный Университет, Республика Узбекистан, salakhutdin.zakirov.50@mail.ru

З.Ш. Мухидова - Ташкентский Государственный Аграрный Университет, Республика Узбекистан, zulfiya_muxidova@mail.ru

К.Дж. Кучербаев – к.х.н., старший научный сотрудник, ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, kkjamal@mail.ru

РОСТОВАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРПЕНОИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

АННОТАЦИЯ

В данной статье приводятся результаты испытаний индивидуальных соединений и экстрактов растительных терпеноидов на рост и развитие хлопчатника, риса и продуктивность тутового шелкопряда.

Ключевые слова: терпеноид, сесквитерпеновый лактон, мутантные линии, гусеницы шелкопряда.

В настоящее время в сельском хозяйстве находят применение различные стимуляторы роста растений и они заметно повышают урожайность различных культур, чем органические и минеральные удобрения. Современное состояние теории и практики показывает, что класс терпеноидов, в том числе сесквитерпеновые лактоны являются наиболее эффективными, экологически безвредными и нетоксичными регуляторами роста растений выполняющие различные жизненно важные функции для растительного организма.

Нами ранее при изучении мутагенного действия экстрактивных веществ *Artemisia absinthium* (полыни горькой) на пшеницу и хлопчатник получены мутантные линии. В данной статье приводятся результаты полевых испытаний препарата растительного происхождения «ПРП» (сумма лактонов полыни горькой) на хлопчатник в экспериментальном хозяйстве Узбекского НИИ селекции и семеноводства хлопчатника.

Установили, что при различных концентрациях ПРП обладает выраженной биостимулирующей и мутагенной активностью [1]. Семена хлопчатника сортов С-4727 и 108Ф, а в последние годы С-6524, С-6532, С-9070 и др. обрабатывали препаратом различных концентрации (2,0; 1,5; 1,0; 0,5%) и высевались в полевых условиях. Анализу подвергались следующие показатели: всхожесть семян, выживаемость растений и степень развития признаков характеризующие продуктивность. В опытных вариантах при концентрациях 1,0 и 0,5% имеет место выраженная стимуляция в частности по накоплению плодоорганов на кусту, увеличению веса хлопка – сырца на одно растение, за счёт увеличения числа и веса коробочек. Данный препарат в концентрациях 2 и 1% использовался как модификатор для снятия депрессии при облучении семян. Для исследования был взят сорт С-6524, в качестве мутагенных факторов – гамма-лучи Co^{60} и препарат ПРП в концентрации 1 и 0.5%. За контроль служили необлучённые семена, просто замоченные в воде и второй контроль – просто облучённые семена.

В результате исследований получен перспективный селекционный материал в виде мутагенных линий и сортов. Ряд перспективных мутагенных линий изучаются в лаборатории и в питомниках радиационного мутагенеза. Две мутантные линии испытываются в конкурсном и стационарном сортоиспытании. В настоящее время мутантные сорта С-7510 и С-7512 находятся в государственном сортоиспытании.

Также изучено влияние экстрактивной суммы сесквитерпеновых лактонов из травы полыни горькой (*Artemisia absinthium*) и горькуши изящной (*Saussurea elegans*) на продуктивные и репродуктивные свойства тутового шелкопряда, так как ранее из этих растений нами выделены биологически активные сесквитерпеновые лактоны. Для определения биостимулирующего действия, листья шелковицы обрабатывали водным раствором суммы сесквитерпеновых лактонов до полного смачивания их в различных концентрациях. Скармливание гусеницам обработанных листьев проводили с первого дня пятого возраста, ежедневно, до завивки коконов. При этом установлено, что применение водных растворов суммы сесквитерпеновых лактонов горькуши

изящной в концентрации 0,125% привело к повышению жизнеспособности гусениц на 3,3% и увеличению урожая коконов с одной коробки на 8,4кг. Испытание водных растворов суммы лактонов полыни горькой (0,1- 0,25%) приводит к повышению продуктивности тутового шелкопряда, что выражается в увеличении шелконосности на 3,1% и урожайности на 20%. Вышеуказанные результаты подтвердились также в производственных испытаниях [2].

При изучении рост регулирующей активности ряда сесквитерпеновых лактонов выделенных из различных растений на урожайность риса после односуточного замачивания семян в их растворах в разведении 1: 10000 установлено, что лактоны репин, гранилин, артабин и монотерпеноидный сложный эфир лиганолид повышают урожайность риса в среднем на 10- 12,5% [3].

Таким образом, изучение терпеноидов флоры Узбекистана является весьма актуальной и перспективной, что приведет к созданию новых эффективных, экологически безвредных для человека и окружающей среды биостимуляторов, перспективных новых сортов и повышению урожайности сельскохозяйственных культур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Р.И., Закиров С.Х., Ибрагимов Ш.И., Абдусаматов А.О стимулирующем и мутагенном действии экстрактивных веществ полыни горькой на хлопчатник Узб. Биологический журнал № 6, 1993 г.
2. Закиров С.Х., Саимназаров Ю.Б., Мухидова З.Ш., Шамьянов И.Д., Мухаматханова Р.Ф. Роль изопреноидов в повышении урожайности риса. Респуб. конф. «Экологически безопасные полимеры для агропромышленного комплекса», Ташкент, 8–9 ноября, 2012, С. 90
3. Шамьянов И.Д., Мухаматханова Р.Ф., Закиров С.Х., Адиллов М.М., Исмагуллаева Д.А., Зияева Я.М. “Перспективы создания новых средств против инфекционных заболеваний тутового шелкопряда на основе природных соединений”. Республика илмий амалий анжумани материаллари тўплами 4 – 5 май. Гулистон – 2013 й, 173-174 бет.

ТУЙИН

1.С.Х. Закиров – х.ғ.к., Ташкент Мемлекеттік Аграрлы Университеті, Өзбекстан Республикасы, salakhutdin.zakirov.50@mail.ru

З.Ш. Мухидова - Ташкент Мемлекеттік Аграрлы Университеті, Өзбекстан Республикасы, zulfiya_muxidova@mail.ru

К.Дж. Кучербаев – х.ғ.к., аға ғылыми қызметкер, ОҚМФА, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, kkjamal@mail.ru

ТЕРПЕНОИДТАРДЫҢ БЕЛСЕНДІЛІГІНІҢ ӨСІМІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ АУЫЛШАРУАШЫЛЫҒЫНДА ҚОЛДАНУ

Бұл мақалада коза, күріштің өсуі мен дамуына және жібектік тұттың өнімділігіне өсімдік текті терпеноидтардың экстракттары мен жеке қосылыстарын зерттеу нәтижелері берілген.

Кілт сөздер: терпеноид, сесквитерпенді лактон, пестицид, экзиметиленді топ, карбонильді топ

SUMMARY

S.Kh. Zakirov – Tashkent State Agrarian university, Republic of Uzbekistan, salakhutdin.zakirov.50@mail.ru.

Z.Sh. Muxidova - Tashkent State Agrarian university, Republic of Uzbekistan, zulfiya_muxidova@mail.ru

K.Dzh. Kucherbaev – senior researcher, SKSPA, Shimkent, Republic of Kazakhstan, kkjamal@mail.ru

GROWING ACTIVITY OF TERPENOIDS AND THEIR APPLICATION IN AGRICULTURE

The results of the investigation of individual compounds and extracts of plant terpenoids on growing and developing of cotton, rice and efficiency of silkworm.

Key words: terpenoids, sesquiterpen lactone, mutant line, caterpillar of silkworm

УДК 547.314 +582.998

С.Х. Закиров – к.х.н., Ташкентский государственный аграрный университет, Республика
Узбекистан, salakhutdin.zakirov.50@mail.ru

З.Ш. Мухидова - Ташкентский государственный аграрный университет, Республика Узбекистан,
zulfiya_muxidova@mail.ru

К.Дж. Кучербаев – к.х.н., старший научный сотрудник, Южно-Казахстанская
государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, kkjamal@mail.ru

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АРТИШОКА И ТОПИНАМБУРА

АННОТАЦИЯ

В данной статье приводятся данные фитохимического изучения сесквитерпеновых лактонов артишок и топинамбура, о взаимосвязи химического строения и биологической активности, а также о перспективе их применения в сельском хозяйстве.

Ключевые слова: терпеноид, сесквитерпеновый лактон, пестицид, экзометиленовая группа, карбонильная группа.

В настоящее время в сельском хозяйстве и медицине в основном применяются синтетические препараты которые являются токсичными и загрязняют окружающую среду, а препараты созданные на основе растительного сырья не обладают токсичностью, имеют широкий спектр биологического действия и экологически безвредны для окружающей среды. Другими весьма важными преимуществами растительных препаратов является то, что они избирательны в биологическом действии, обладают высокой активностью при малых концентрациях.

С целью изыскания и внедрения новых высокоэффективных лекарственных средств и пестицидов необходимо расширить разработку методов получения биологически активных соединений из дикорастущих и лекарственных растений.

В последние годы класс терпеноидов в том числе, сесквитерпеновые лактоны привлекают внимание исследователей всего мира, не только интересными химическими и структурными особенностями, но главным образом широким спектром биологического действия.

Среди выделенных нами сесквитерпеновых лактонов из некоторых растений семейства Asteraceae выявлены соединения обладающие противовоспалительным, противоопухолевым, антибактериальным, инсектицидным, биостимулирующим и мутагенным действиями.

Артишок колючий (*Cynara scolymus* L.) издавна применяется в качестве лекарственного растения. Из этого растения получают различные вытяжки и экстракты которые применяются в медицине как желчегонное, мочегонное, гепатопротекторное и гиполлипидическое средство¹. Экстракт артишока – мощный гепатопротектор содержащий в своем составе наряду с цинарином, кверцетин,рутин,витамины В₁ и В₂, аскорбиновую кислоту дубильные вещества, инулин, энзимы, различные минералы. В последние годы также проводятся исследования по интродукционному изучению артишока колючего в различных почвенно климатических условиях².

У нас в республике и зарубежом ведутся широкие исследования по разработке получения широкого набора лечебных препаратов («Топинамбур», «Долголет» и т.д.) и ценных биологически активных добавок для пищевой промышленности на основе топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.). Клубни топинамбура содержат до 3 % белка, минеральные соли, полисахарид инулин (16 – 18 %), фруктозу, микроэлементы, 2 – 4 % азотистых веществ.

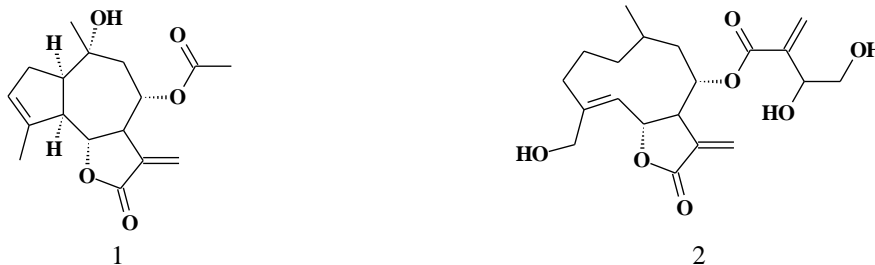
Фитохимическими исследованиями установлено, что растения рода *Cynara* и *Helianthus* продуцируют сесквитерпеновые лактоны.

Широкий биологический скрининг огромного числа (большинства) сесквитерпеновых лактонов за последние 30 лет выявил их значительную рост регулирующую, антифидантную, аттрактантную и фунгицидную активность.

Большинство биологически активных сесквитерпеновых лактонов имеют в своей структуре экзоциклическую метиленовую группу, сопряженную с лактонной карбонильной группой.

Установлено, что селективность инсектицидного действия лактонов в определенной степени зависит от наличия в молекуле наряду с экзоциклической метиленовой группы, также сложноэфирного заместителя, пероксидной, эпокси и ненасыщенной кетогруппы.

Именно вышеуказанные функциональные группы имеют сесквитерпеновые лактоны гвайянового(1) и гермакранового (2) ряда продуцируемые растениями рода *Cynara* и *Helianthus*.



Из надземной части топинамбура выделены 19 сесквитерпеновых лактонов в том числе гелиангин, аннуитрин, гелианголид, нивеузин В, 3-этоксинивеузин В, а из артишока цинаропикрин, дегидроцинаропикрин, гроссгемин, амбербоин, изоамбербоин³.

Такие лактоны характеризует ярко выраженной антипротозойной активностью. В частности сесквитерпеновый лактон стизолин проявляет такую активность при концентрации 3,9-7,8 мкг/мл. Повышать биологическую активность лактонов можно окислением ОН- группы до кетогруппы и введением в их молекулу ацетильной группы. Если восстановить экзоциклическую метиленовую группу, то физиологическая активность резко падает. Например, активность дигидроростизолина в 30-60 раз ниже, чем стизолина. Именно *Cynara scolymus* (артишок) продуцирует сесквитерпеновые лактоны цинаропикрин, гроссгемин содержащие подобные функциональные группы. Гроссгемин и ацетилгроссгемин отличаются по антипротозойной активностью в 8 раз.

Ряд сесквитерпеновых лактонов с аналогичными структурными особенностями обладают свойством регулировать рост растений, образование корней, всхожесть семян. Например лактон гелиангин подавляет рост coleoptилей овса и стимулирует образование придаточных корней фасоли; гермакранолид аннуитрин сдерживает рост стеблей овса и подсолнечника, инициируемый индолил уксусной кислотой. При концентрации 100 мМ гелианголид ингибирует прирост coleoptилей овса до 80%, 3-этоксинивеузин В до 57%, нивеузин В до 61%.

Таким образом, можно сделать вывод, что фитохимическое изучение лактонов артишок и топинамбур приведет к рациональному использованию растительного сырья, созданию новых экологически безвредных для человека и окружающей среде эффективных пестицидов растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adzet T, Camara J, Laguna J. Hepatoprotective activity of Polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl_4 toxicity in isolated rat hepatocytes. *J. Nat. Prod.*, 1987, v.50, p 612-617.
2. Миррахимова Т.А., Фарманова Н.Т., Зупарова З.А. Фитохимическое изучение *Cynara scolymus* интродуцированного в Ташкентской области. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» Ташкент, 2012 г, стр.80.
3. O.Spring. Sesquiterpene lactones from *Helianthus tuberosus*. *Phytochem.* 1991,30, №2, 519-522

ТҮЙІН

С.Х. Закиров – х.ғ.к., Ташкент Мемлекеттік Аграрлы Университеті, Өзбекстан Республикасы, salakhutdin.zakirov.50@mail.ru

З.Ш. Мухидова - Ташкент Мемлекеттік Аграрлы Университеті, Өзбекстан Республикасы, zulfiya_muxidova@mail.ru

К.Дж. Кучербасев – х.ғ.к., аға ғылыми қызметкер, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, kkjamal@mail.ru

АРТИШОК ЖӘНЕ ТОПИНАМБУРДЫ ФИТОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Бұл мақалада артишок және топинамбур құрамындағы сексвитерпенді лактондардың фитохимиялық зерттеу, химиялық құрылысы мен биологиялық белсенділігінің өзара байланысы, сонымен қатар оларды ауылшаруашылығында қолдану мүмкіншілігі туралы мәліметтер берілген.

Кілт сөздер: терпеноид, сексвитерпенді лактон, пестицид, экзометиленді топ, карбонильді топ

SUMMARY

S.Kh. Zakirov – Tashkent State Agrarian university, Republic of Uzbekistan,
salakhutdin.zakirov.50@mail.ru

Z.Sh. Muhidova - Tashkent State Agrarian university, Republic of Uzbekistan,
zulfiya_muxidova@mail.ru

K.Dzh. Kucherbaev – senior researcher, South- Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent,
Republic of Kazakhstan, kkjamal@mail.ru

PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF CYNARA L. AND HELIANTHUS TUBEROSUS L.

Phytochemical investigation of sesquiterpen lactones from Cynara L., and Helianthus tuberosus L., relationship of chemical structure and biological activity, and prospects of their application in agriculture are given in the article.

Key words: terpenoids, sesquiterpen lactone, pesticide, ecomethylen group, carbonyl group

УДК 577.352.465

П.Г. Косымбетов –к.х.н., Каракалпакский государственный университет имени Бердаха, 230100,
г. Нукус, Республика Узбекистан, kosymbetov@bk.ru

Б. Бектурсынов –к.х.н., Каракалпакский государственный университет имени Бердаха, 230100,
г. Нукус, Республика Узбекистан

Б.М. Бекполатова –ст.препод., Каракалпакский государственный университет имени Бердаха,
230100, г. Нукус, Республика Узбекистан

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ РАСТЕНИЙ РОДА *LAGOSCHILUS* НА СКОРОСТЬ СВЕРТЫВАНИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ

АННОТАЦИЯ

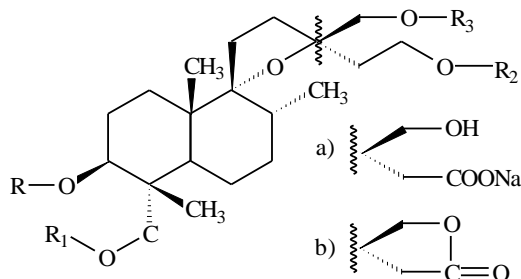
Исследован суммарное с ионами Ca^{2+} влияние лагохилина и его некоторых производных на скорость свертывания плазмы крови. Установлено, что суммарное с ионами Ca^{2+} влияние исследованных препаратов на свертывающую способность плазмы крови модулировано не связыванием их со стабилизаторами крови или с высвобождением ионов Ca^{2+} плазмы, а их структурными особенностями. На основании проведенных *in vitro* опытов показано, что действие изученных дитерпеноидов на плазменный гемостаз реализуется в данном случае только в присутствии ионов Ca^{2+} . Установлена взаимосвязь гемостатической активности изученных дитерпеноидов от их химической структуры.

Ключевые слова: дитерпеноиды, лагохилин и его производные, система свертывания крови, гемостатическая активность, плазма крови, ионы Ca^{2+} .

Цель исследования. Экстрактивными веществами некоторых видов растений рода *Lagochilus* (семейство Губоцветные – *Labiatae Juss*) являются дитерпеноиды – лагохилин и его другие природные производные. Несмотря на то, что для лагохилина и его некоторых производных проведены изучения фармакологических и физиологических свойств [1], на сегодняшний день остаются неизвестными многие этапы молекулярных механизмов их действия

на систему свертывания крови. Ранее нами была изучена Ca^{2+} -ионофорная активность данных соединений и установлено, что их модулирующее действие на свертывающую систему может быть связано присутствием ионов Ca^{2+} [2]. В связи с этим, целью настоящей работы было исследование влияния лагохилина и его некоторых производных на скорость свертывания плазмы крови в присутствии ионов Ca^{2+} , а также без участия этих ионов.

Материалы и методы. В работе были изучены дитерпеноиды, химические структуры которых показаны на рисунке 1.



Соединения:

1. R= R₁= R₂= R₃= H
2. R= R₁= H; и фрагмент (a)
3. R + R₁= C(CH₃)₂, R₂= R₃= H
4. R + R₁= CH(CH₃), R₂= R₃= H
5. R= R₁= H; и фрагмент (b)
6. R + R₁= C(CH₃)₂, R₂ + R₃= C(CH₃)₂
7. R + R₁= CH(CH₃); и фрагмент (b)
8. R + R₁= C(CH₃)₂; и фрагмент (b)

Лагохилин (1) и его производные: лагоден (2), 3,18-О-изопропилиденлагохилин (3), 3,18-О-этилиденлагохилин (4), лагохирзин (5), 3,18;15,16-ди-О-изопропилиден-лагохилин (6), лагохирзидин, 3,18-О-изопропилиденлагохирзин (8).

Рисунок 1- Структурные формулы исследованных дитерпеноидов.

Опыты проводили при температуре 37°C на водяной бане. Кровь брали из ушной концевой вены кроликов. К 9 частям крови добавляли 1 часть 1,3% раствора щавелевокислого (оксалата) натрия или 3,8% раствора лимоннокислого (цитрата) натрия, в качестве стабилизаторов крови. Полученные смеси центрифугировали в течение 15-20 минут при 1500 об./мин. Плазму отсасывали и разливали по 0,1 мл в пробирки, в таком же объеме добавляли: 0,277% раствор CaCl_2 (контроль-1), 25% водный спирт (контроль-2) и 1% растворы исследуемых препаратов. Скорость свертывания плазмы регистрировали сразу после добавления веществ. Образование и качество сгустка оценивали визуально [3].

Результаты и обсуждение. Протромбин является одним из ключевых факторов свертывания крови и состоит из двух веществ: протромбина А и протромбина В, связанных между собой ионами Ca^{2+} . В неизменной плазме протромбин сохраняется долго, а при добавлении оксалата или цитрата к крови ионы Ca^{2+} осаждаются, протромбин распадается на вещества А и В, и тромбин не образуется [4].

Таблица 1 - Изменение времени свертывания оксалатной и цитратной плазмы под действием лагохилина и его производных в присутствии раствора CaCl_2 .

Испытуемые соединения	Оксалатная плазма		Цитратная плазма	
	M±m (n=9)	P	M±m (n=9)	P
Контроль-1	121,6±11,0	-	107,0±9,8	-
Контроль-2	118,2±11,2	>0,05	101,2±10,3	>0,05
Соединение 1	52,6±4,2	<0,001	50,2±4,5	<0,001
Соединение 2	50,2±6,2	<0,001	45,6±4,5	<0,001
Соединение 3	63,3±6,6	<0,001	62,3±6,3	<0,001
Соединение 4	77,8±7,2	<0,01	71,0±6,5	<0,01
Соединение 5	86,4±8,4	<0,05	73,1±6,7	<0,01
Соединение 6	89,6±8,7	<0,05	75,9±6,9	<0,01
Соединение 7	95,2±8,9	>0,05	84,2±7,2	>0,05
Соединение 8	99,2±9,0	>0,05	88,4±7,4	>0,05

M – Средняя арифметическая величина вариационного ряда, в секундах; m – средняя ошибка средней арифметической величины; n – число наблюдений; P – коэффициент достоверности полученных результатов или доверительный интервал средней арифметической величины.

Результаты наших опытов показали, что под действием испытуемых препаратов в отсутствие ионов Ca^{2+} не наблюдается свертывание оксалатной плазмы. Но, в присутствии экзогенного Ca^{2+} все исследуемые образцы в той или иной мере влияют на скорость свертывания оксалатной плазмы. Так, при добавлении только CaCl_2 время свертывания плазмы составляет $121,6 \pm 11,0$ секунд. Добавление лагохилина и лагодена совместно с CaCl_2 укорачивало время свертывания плазмы что почти в 2,4 раза меньше, чем в контроле. Под действием остальных дитерпеноидов в сходных условиях также наблюдали уменьшение скорости свертывания плазмы в среднем в 1,5 раза меньше, чем в контроле. Хотя производные лагохилина в этих опытах показали низкую по сравнению с лагохилином и лагоденом гемостатическую активность, во всех случаях в присутствии ионов Ca^{2+} мы наблюдали уменьшение времени свертывания оксалатной плазмы.

Предполагая, что в проявлении суммарного эффекта с ионами Ca^{2+} лагохилин и его производные могут связываться с молекулами щавелевокислого натрия, тем самым высвобождая ионы Ca^{2+} плазмы, мы использовали другой стабилизатор крови – лимоннокислый натрий, и получили аналогичные результаты (см. таблицу 1). Следовательно, действие исследуемых препаратов модулировано не связыванием их со стабилизаторами или с высвобождением ионов Ca^{2+} плазмы, а структурными особенностями лагохилина и его производных, которые оказывали влияние на суммарную с ионами Ca^{2+} коагулирующую способность плазмы.

Различная степень влияния на скорость свертывания плазмы может быть связана со структурными особенностями исследуемых препаратов. Так, в молекулах лагохилина и лагодена в свободном состоянии находятся четыре кислородосодержащих функциональные группы, наличие которых возможно приводит к наибольшему коагулирующему эффекту. Замена гидроксильных групп изопропилиденовой и этилиденовой группой в положениях C_3 и C_{18} в молекулах 3,18-О-изопропилиденлагохилина и 3,18-О-этилиденлагохилина, стала причиной понижения их гемостатической активности. Преобразование гидроксильных групп в положениях C_{15} и C_{16} в лактонную структуру в молекуле лагохирзина также дает низкий по сравнению с лагохилином и лагоденом коагулирующий эффект. Наконец, блокировка всех гидроксильных групп двумя изопропилиденовыми группами в положениях C_3 и C_{18} , C_{15} и C_{16} в молекуле 3,18;15,16-ди-О-изопропилиденлагохилина, как и ожидалось, сильно повлияла на гемостатическое действие этого вещества, ослабляя его активность.

Вывод. На основании проведенных *in vitro* опытов можно сделать вывод, что действие исследуемых дитерпеноидов на скорость свертывания плазмы крови реализуется в данном случае только в присутствии ионов Ca^{2+} . Также, установлена взаимосвязь гемостатической активности лагохилина и его некоторых производных от их химической структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайнутдинов У.Н., Исламов Р., Далимов Д.Н., Абдурахманов Т.Р., Матчанов О.Д., Выпова Н.Л. /Гемостатическая активность дитерпеноидов группы лагохилина ее связь со структурой. //Химия природных соединений, 2002. 3: 135-136.
2. Косымбетов П.Г., Зиятдинова Р.Х., Бессонова С.В., Салахутдинов Б.А., Зиямов Дж., Зайнутдинов У.Н., Арипов Т.Ф. /Ионофорные и комплексообразующие свойства производных лагохилина. //Химия природных соединений, 2004. 3: 199-204.
3. Шиффман Ф. Дж. Патология физиологии крови. Перевод с английского – Москва – Санкт-Петербург: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 2000.
4. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. - Москва: Триада-Х, 1997.

ТҮЙІН

П.Г.Косымбетов, аға оқытуші, Бердақ атындағы Қарақалпақ мемлекеттік университеті, 230100, Нукус,
Өзбекстан

Б.Бектурсынов, оқытуші, Бердақ атындағы Қарақалпақ мемлекеттік университеті, 230100, Нукус,
Өзбекстан

Б.М.Бекполатова, оқытуші, Бердақ атындағы Қарақалпақ мемлекеттік университеті, 230100, Нукус,
Өзбекстан

LAGOCHILUS ТҮРІ ӨСІМДІКТЕРІ КЕЙБІР ДИТЕРПЕНОИДТАРЫНЫҢ ҚАН ПЛАЗМАСЫНЫҢ ҰЮ ТЕЗДІГІНЕ ӘСЕРІ

Лагохилин және оның кейбір туыстарының Ca^{2+} иондарымен бірге қан плазмасының ұю тездігіне әсері уйренілді. Зерттелген препараттардың Ca^{2+} иондарымен бірге қан плазмасын ұюыту қабілетіне әсері дитерпеноидтардың стабилизаторлармен байланысуы немесе плазмадағы Ca^{2+} иондарын босастыруы арқылы емес, ал олардың структуралық ерекшелігімен түсіндіріледі. Өткізілген *in vitro* тәжірибелерден алынған нәтижелер негізінде уйренілген дитерпеноидтардың плазмалық гемостазға әсері берілген жағдайда тек Ca^{2+} иондары қатнасында ғана іске асатыны көрсетілді. Зерттелген дитерпеноидтардың гемостатикалық активтігінің олардың химиялық құрылымына байланысты екендігі анықталды.

Кілт сөздер: дитерпеноиды, лагохилин және оның туынды, жинаулар жүйесі қандар, Ca^{2+} иондар қандар, гемостатическая белсенділік, плазма.

SUMMARY

P.G.Kosimbetov, Senior teacher, Karakaplak State University named after Berdakh, city Нукус, Uzbekistan
B.Bektursinov, teacher, Karakaplak State University named after Berdakh, city Нукус, Uzbekistan
B.M.Bekpolatova, teacher, Karakaplak State University named after Berdakh, city Нукус, Uzbekistan

INFLUENCE OF SOME LAGOCHILUS GENUS PLANT DITERPENOIDS ON RATE BLOOD PLASMA COAGULATION

Total with Ca^{2+} ions influence of lagochilin and its some derivatives on rate blood plasma coagulation was investigated. It was established that total with Ca^{2+} ions influence of the studied preparations on blood plasma coagulating ability is modulated by only their structural features, not by their bonding with stabilizers of blood plasma Ca^{2+} ions or with release of Ca^{2+} ions from plasma. On the basis of the experimental data made by *in vitro* it was shown that action of the studied diterpenoid on blood plasma haemostasis is realized in this case only in the presence of Ca^{2+} ions. The dependence of haemostatic activity of the studied diterpenoids on their chemical structure was established.

Key words: of lagochilin and its some derivatives and his derivative, the system of coagulation blood, activity, plasma blood, ions Ca^{2+} .

УДК.615.322:544.02

- А.А. Мамекова** – научный сотрудник, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, mamekova_aliya@mail.ru
К.Дж. Кучербаев – старший научный сотрудник, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, kkjamal@mail.ru
Б.К. Махатов - д.фарм.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Республика Казахстан
А.К. Патсаев – д.хим.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, patsaev_anapia@mail.ru
Т.М. Сейлханов – к.х.н., Кокшетауский Государственный университет, Лаборатория инженерного профиля ЯМР спектроскопии
А.А. Мирхаликов – студент, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, mirkhalikov@bk.ru

ВЫДЕЛЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ИЗ РАСТЕНИЯ АСТРАГАЛ ТУРЧАНИНОВА

АННОТАЦИЯ

В продолжение исследований биологически активных веществ растений рода астрагал, произрастающих на Юге Казахстана, нами выделены два индивидуальных вещества из растения

астрагала турчанинова. Методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) предварительно было установлено наличие тритерпеновых соединений в надземной части растения. Веществом 1 по результатам сравнительного анализа данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C оказалось тритерпеноид олеананового ряда - олеаноловая кислота. Из надземной части растения также выделено соединение 4-(2,2,3-триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутановая кислота.

Ключевые слова: *Astragalus turczaninowii*, экстракция, тритерпеноиды, фитохимия

Введение. В настоящее время лекарственные средства растительного происхождения находят широкое применение в медицине. Возрастающая популярность и эффективность во многом объясняется содержанием в них биологически активных веществ, которые воздействуют на организм человека комплексно, легко включаются в обменные процессы и практически не проявляют негативных побочных реакций при длительном применении. Поэтому научно-исследовательские работы по выявлению перспективных для фармацевтической промышленности и медицины растений имеет большое практическое значение.

Одним из перспективных в качестве объектов научных исследований растений, которые с древнейших времен применяются в традиционной медицине востока, являются различные виды астрагалов. Астрагалы одно из уникальных растений, проявляющие лечебные свойства и издавна применяется в народной медицине как тонизирующие, мочегонные, сердечнососудистые, кровоостанавливающие средства. Исследования показали, что эти растения содержат различные биологические активные соединения как флавоноиды, тритерпеновые гликозиды, алкалоиды, полисахариды [1,2]. По литературным данным, произрастающие на территории Казахстана растения рода Астрагалы до сих пор остаются не до конца изученными.

Цель исследования: выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) из растения астрагал турчанинова, идентификация известных веществ и установление структуры новых соединений.

Методы и материалы. Объектами исследования послужили образцы сырья надземной части астрагала турчанинова (*Astragalus turczaninowii*), собранные в период с 2013 по 2014 гг., выращенные в Арыском районе, село Кожатогай, Южно-Казахстанской области, в научно-исследовательском объекте «Бактыолен» «Юго-Западного научно-исследовательского института животноводства и растениеводства» РК. Заготовка растения производилась на территории Южного Казахстана. Образцы сырья были собраны фазе массового цветения растения в период с конца мая по июнь.

Для обнаружения основных групп биологически активных веществ в растительном сырье использовались пробирочные реакции: на флавоноиды, сапонины, дубильные вещества, гликозиды [3-5].

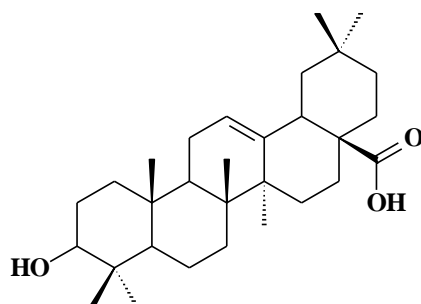
Для тонкослойной хроматографии использовали силикагель, содержащий 10% гипса, просеянный через сито с размером отверстий 0.05 мм и на пластинках Silufol, а для колоночной хроматографии - силикагель марки «КСК» с размером частиц 0.1 - 0.08 мм и 0.16 - 0.1 мм.

ИК-спектры снимали на Фурье-спектрометре «ИнфраЛИОМ ФТ-08» методом НПВО. ЯМР-спектры веществ сняты на спектрометре JNM-ECA 400 “Jeol” (Кокшетауский Государственный университет им. Ш.Уалиханова, Лаборатория инженерного профиля, г. Кокшетау) в дейтеропиридине при температуре 30°C с тетраметилсиланом в качестве внутреннего эталона.

Тритерпеновые соединения обнаруживали на ТСХ 20%-ным метанольным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты с последующим нагреванием в сушильном шкафу при температуре 120°C в течение 5-10 мин.

Результаты и обсуждение. Высушенная надземная часть массой 176,15 г экстрагировали бензолом на аппарате Сокслета. Получили 7,95 г бензольного экстракта (выход 4,5%).

Бензольный экстракт из надземной части *Astragalus turczaninowii* массой 7,95 г была помещена на колонку с силикагелем для проведения колоночной хроматографии. Элюировали системой 50:1 (хлороформ - метанол). Из начальных фракции-1 до кольца путём переосаждения получили вещество 1 тритерпеноидной природы. Анализ спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C позволил сделать вывод, что вещество 1 является тритерпеноидом олеананового ряда - олеаноловой кислотой ($\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$).



Олеаноловая кислота (1)

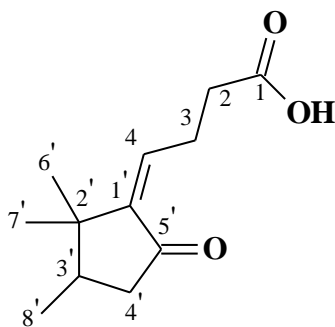
Дополнительно из бензольного экстракта надземной части *Astragalus turczaninowii* колоночной хроматографией при элюировании гексаном выделено вещество 2.

В протонном спектре вещества 2 проявляются высокоинтенсивные синглетные сигналы метильных групп (H-6', H-7', H-8') в области сильного поля (0,02 и 0,85 м.д.). Также в данной части спектра при 1,09-1,14 м.д. резонируют в виде дублета протоны CH₂-группы замещенного пятичленного цикла. Для метиновой группы указанного фрагмента характерно проявление триплетного сигнала при 2,26-2,29 м.д.

Триплетный сигнал с центром 4,04 м.д. отвечает протону sp²-гибризованного атома углерода (H-4). Для спектра ЯМР, снятого на ядрах ¹³C, свойственно проявление сигналов метильных групп в положениях 2', 2' и 3' циклопентанового кольца в сильнополюсной части (14,08, 22,68, 25,04 м.д.). Химические сдвиги сигналов метиленовых групп (C-2 и C-3) составляют 25,98 и 28,68 м.д.

В диапазоне 29,25-29,47 м.д. проявляются атомы углерода циклического фрагмента (C-1', C-2', C-5'). Сигналы C-1 и C-5 под влиянием атома кислорода резонируют в слабом поле (173,98 и 64,38 м.д.). Сигналы с 34,43 и 31,92 м.д. отвечают атомам углерода C-1' и C-4 в состоянии sp²-гибридизации.

Таким образом, на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C для вещества 2 было установлено строение 4-(2,2,3-триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутановая кислота.



4-(2,2,3-триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутановая кислота (2)

Вывод. Из бензольного экстракта надземной части астрагала турчанинова выделены два соединения, строения которых были установлены на основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степашкина К.Т. Астрагал и его применение в клинической практике. Киев: Госмедиздат, 1959.
2. Мамедова Р. П., Исаев М. И. Тритерпеноиды растений *Astragalus* // Химия природ. соедин. – 2004. – С. 257-293.
3. Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Качественный и количественный анализ основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. – Алматы, 2004. – 48с.

4. Биологический активные вещества лекарственных растений МЗ РСФСР./ В.П. Георгиевский (и др.) Новосибирск: Наука, 1999. – 333с.
5. Георгиевский, В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. - Новосибирск: Наука, 1990. - 144с.

Түйін

А.А. Мамекова – ғылыми қызметкер, ОҚМФА, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, mamekova.aliya@mail.ru

К.Дж. Кучербаев – аға ғылыми қызметкер, ОҚМФА, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, kkjamal@mail.ru

Б.Қ. Махатов - фарм.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы

А.К. Патсаев – х.ғ.д., профессор, ОҚМФА, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы patsaev.anapia@mail.ru

Т.М. Сейлханов – х.ғ.к., Көкшетау Мемлекеттік университеті, ЯМР спектроскопия инженерлік профилдеги лаборатория

А.А. Мирхаликов – студент, ОҚМФА Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, mirkhalikov@bk.ru

ЕКІНШІЛІК МЕТАБОЛИТТЕРДІҢ ТУРЧАНИН АСТРАГАЛЫ ӨСІМДІГІНЕН БӨЛІНУІ

Оңтүстік Қазақстанда өсетін Астрагал туысының биологиялық белсенді қосылыстарын зерттеу нәтижесінде Турчанин астрагалы өсімдігінен екі жеке құрам бөлініп алынды. Жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) нәтижесінде өсімдіктің жерүсті бөлігінен үштерпенді қосылыстардың бар екендігін көрсетті. Салыстырмалы талдаудан соң 1- құрамнан ЯМР ^1H және ^{13}C спектрінің нәтижесінде олеанан қатарындағы үштерпен олеанол қышқылы бөлінді. Сонымен бірге өсімдіктің жерүсті бөлігінен 4-(2,2,3-триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутан қышқылы қосылысы да бөлініп алынды.

Кілт сөздер: *Astragalus turczaninowii*, экстракция, үштерпендер, фитохимия

SUMMARY

A.A. Mamekova – researcher, SKSPA, Shimkent, Republic of Kazakhstan, mamekova.aliya@mail.ru

K.Dzh. Kucherbaev – senior researcher, SKSPA, Shimkent, Republic of Kazakhstan, kkjamal@mail.ru

B.K. Makhatov - professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy

A.K. Patsaev – professor, SKSPA, Shimkent, Republic of Kazakhstan, patsaev.anapia@mail.ru

Tseyilkhanov T.M. - Kokshetau State university, Laboratory of Engineering profile of NMR spectroscopy

A.A. Mirkhalikov – student, SKSPA, Shimkent, Republic of Kazakhstan, mirkhalikov@bk.ru

ISOLATION OF SECONDARY METABOLITES FROM ASTRAGALUS TURCZANINOWII

Continuing the investigations of biological active substances of astragalus plants growing in the south of Kazakhstan, we isolated two individual substances from *Astragalus turczaninowii*. By preliminary thin layer chromatography method it was established the presence of triterpenoid compounds in the above the ground part of the plant. The results of ^1H and ^{13}C NMR spectral data showed that isolated compound 1 is olenane line triterpenoid – oleanolic acid. Additionally, 4-(2,2,3-trimethyl-5-oxocyclopentiliden) butyric acid were isolated from above the ground part of the plant.

Key words: *Astragalus turczaninowii*, extraction, triterpenoids, phytochemistry

УДК 615.32

Кадишаева Ж.А.- старший преподаватель, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, Zhuzimk@mail.ru
А.К. Патсаев – профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, patsaev_anapia@mail.ru
Махатов Б.К. - д.фарм.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан
Сейлханов Т.М. – к.х.н., Кокшетауский государственный университет, Лаборатория инженерного профиля ЯМР спектроскопии
К.Дж. Кучербаев – старший научный сотрудник, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Республика Казахстан, kkjamal@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КОТОВНИКА МЕЛКОЦВЕТКОВОГО ФЛОРЫ ЮЖНОГО КАЗАХСТАНА

АННОТАЦИЯ

Методом колоночной хроматографии из надземной части растения котовника мелкоцветкового выделены 2 соединения, строения которых установлены на основании методов спектрального анализа (^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, двумерные методы ЯМР спектроскопии).

Ключевые слова: тритерпеноиды, флаваноиды, фитопрепараты, котовник мелкоцветковый

Введение. Одним из источников новых лекарственных средств является изучение растений, используемых в народной медицине. В этом отношении изучение растений рода *Nepeta* семейства яснотковых, произрастающих на Юге Казахстана представляет большой интерес.

Котовник мелкоцветковый используется в современной народной медицине. Это растение обладает потогонным, противовоспалительным, отхаркивающим, общеукрепляющим, болеутоляющим, успокаивающим, жаропонижающим, кровоостанавливающим действием.

Цель исследования: выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) из котовника мелкоцветкового (*Nepeta parviflora* Bieb), идентификация известных веществ и установление структуры новых соединений.

Методы и материалы. Объектом нашего исследования является растение Котовник мелкоцветковый (*Nepeta parviflora* Bunge), произрастающий в Южном Казахстане. Растительное сырье было собрано в ущелье Машат Тюлькубасского района, Южно Казахстанской области. Данное растение ранее не изучено. Предметом исследования являются вторичные метаболиты (тритерпеновые соединения, эфирное масло, флаваноиды и др.).

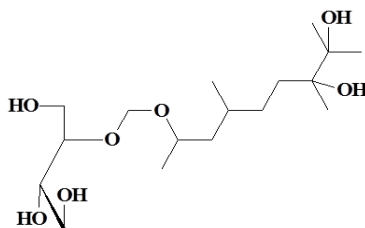
Качественным анализом на содержание биологически активных веществ в растительном сырье установлено наличие флаваноидов и эфирных масел.

Результаты и обсуждение.

Высушенное растительное сырьё экстрагировали этиловым спиртом. Полученный спиртовой экстракт, содержащий сумму БАВ сгущали на ротормном испарителе. Далее из спиртового экстракта индивидуальные вещества выделяли колоночной хроматографией. Выделены два соединения в индивидуальном виде и установлены их строения на основании ПМР, ЯМР ^{13}C , ИК спектрального анализа.

В ИК-спектре соединения 1 имеются полосы поглощения, характерные для гидроксильных, метиленовых и эфирных групп при 3435, 3050, 1734 и 1251 см⁻¹ соответственно. В области сильного поля протонного спектра соединения 1 наблюдаются пять дублетных сигналов, схожих по интенсивности, которые можно отнести к протонам метильных групп.

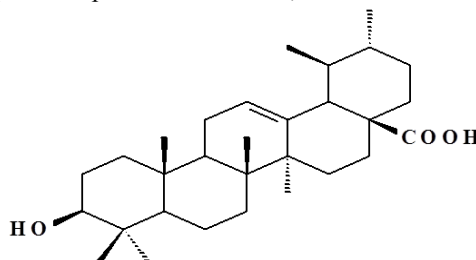
На основании полного анализа двумерных спектров установлено химическое строение соединения 1.



Соединение 1

Таким образом, для соединения 1 установлено химическое строение 3-[[6,7-дигидрокси - 1,3,6,7-тетраметилоктил)окси]метокси]бутан-1,2,4-триол.

Идентификация урсоловой кислоты. В спектре ^1H ЯМР соединения 2 в области сильного поля находятся сигналы семи метильных групп, резонирующих при 0.91; 0.97; 1.03; 1.04; 1.05; 1.26 и 1.31 м.д., а также сигнал от протона при двойной связи, в слабом поле при 5.52 м.д.



Химическое строение урсоловой кислоты

Вывод. Из спиртного экстракта надземной части Котовника мелкоцветкового выделены два соединения, строения которых были установлены на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобков Ю. Г., Бабаян Э.А. и др. Государственная Фармакопея СССР XI издания./ Медицина, Москва. 1987. – Т. I. ГФ XI. – С. 252-282.
2. Самылина, И.А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии: уч. пособие/ под ред. И.А.Самылиной. М.: МИА, 2007.- 671 с.
3. Георгиевский, В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. - Новосибирск: Наука, 1990. - 144с.
4. А. К. Патсаев, Ж.А. Кадишаева. Фитохимическое и фармакогностическое исследование Котовника мелкоцветкового (*Nepeta parviflora* Bieb) // Фармация Казахстана, 2013г. Алматы. С.53-55
5. Патсаев А.К. Кадишаева Ж.А. Фармакогностическое исследование Котовника мелкоцветкового флоры Южного Казахстана. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации» Ташкент- 2013

ТҮЙІН

- Ж.А. Кадишаева** - аға оқытушы, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы Zhuzimk@mail.ru
- А.К. Патсаев** – х.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы patsaev_anapia@mail.ru
- Б.Қ. Махатов** - фарм.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы Шымкент қ, Қазақстан Республикасы
- Т.М. Сейлханов** – х.ғ.к., Көкшетау мемлекеттік университеті, ЯМР спектроскопия инженерлік профилдеги лаборатория
- К.Дж. Кучербаев** – аға ғылыми қызметкер, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, kkjamal@mail.ru

ҰСАҚҒҮЛДІ МЫСЫҚШӨП ӨСІМДІГІНІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРЫН ЗЕРТТЕУ

Колонкалы хроматография әдісімен өсімдіктің жер үсті бөлігінен 2 қосылыс бөлініп алынды және спектральды талдау (^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, двумерные методы ЯМР спектроскопии) нәтижесінде химиялық құрылыстары анықталды..

Кілт сөздері: тритерпеноидтар, флаваноидтар, фитопрепараттар, ұсақгүлді мысықшөп.

SUMMARY

Z.A. Kadishaeva – lecturer, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, RK,
Zhuzimk@mail.ru

A.K. Patsaev - doctor of chemical sciences, professor, head of the department pharmacognosy and chemistry, patsaev_anapia@mail.ru South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, RK.

B.K. Makhatov - professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shimkent, Republic of Kazakhstan

T.M. Tseyilkhanov - Kokshetau State university, Laboratory of Engineering profile of NMR spectroscopy

K.Dzh. Kucherbaev – senior researcher, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shimkent, Republic of Kazakhstan, kkjamal@mail.ru

INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES FROM NEPETA PARVIFLORA OF THE FLORA OF KAZAKHSTAN

By column chromatography of the aerial part of *Nepeta parviflora* two compounds were isolated. The structures of isolated compounds were determined on the basis of spectral analysis (^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, two-dimensional NMR techniques).

Key words: triterpenoids, flavanoides, phytopreparations, *Nepeta parviflora*

УДК 615.014

Ш.Р. Абзалов – к.х.н., Научный Центр стандартизации лекарственных средств, г. Ташкент, Республика Узбекистан

М.Х. Турсунова – к.м.н., Научный Центр стандартизации лекарственных средств, г. Ташкент, Республика Узбекистан

О ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО И ЖИДКОГО ЭКСТРАКТОВ АРТИШОКА ПОЛЕВОГО

АННОТАЦИЯ

Цель исследований: изучение гепатопротекторной активности сухого и жидкого экстрактов Артишока полевого при токсическом гепатите, разработанного на кафедре «Фармацевтическая химия» Ташкентского фармацевтического института в эксперименте на белых крысах. Полученные данные показали, что 3% водные растворы сухого и жидкого экстракта Артишока полевого в дозе 300 мг/кг оказали равнозначное гепатопротекторное действие при токсическом гепатите, вызванном подкожным введением CCl_4 также как препараты «Цинарикс» и «Хофитол».

Ключевые слова: гепатопротекторная активность, токсический гепатит, артишок полевой, сухой экстракт, жидкий экстракт.

С каждым годом растёт актуальность использования препаратов на основе лекарственных растений. Преимущество их перед многими синтетическими препаратами - в комплексном

воздействии на организм больного при минимальных побочных и аллергических реакциях. В связи с этим особую актуальность приобретает создание и внедрение в медицинскую практику лекарственных препаратов растительного происхождения.

Заболевания печени на сегодняшний день являются одними из актуальных проблем медицины, так как именно печень, выполняя свои функции, играет важную роль в жизнедеятельности организма. С целью создания нового гепатопротекторного препарата на основе местного растительного сырья, нами было изучено действие сухого и жидкого экстрактов Артишока полевого при токсическом гепатите.

Артишок полевой (*Cynara scolymus*) – травянистое двулетнее или многолетнее растение, высота которого достигает двух метров. Растение введено в культуру, его используют как лекарственное. В народной медицине используют отвары и настои листьев при болях, вызванных пониженной функцией печени, метеоризме, тошноте, камнях в желчном пузыре, при коликах желудочно-кишечного тракта, как желчегонное при болезнях почек и болеутоляющее после тяжёлых болезней.

Методы и материалы.

Гепатопротекторную активность сухого и жидкого экстрактов изучали на половозрелых крысах, весом 180 – 220 г методом интоксикации печени четыреххлористым углеродом [2,3]. Токсическое поражение печени СС14 сопровождается резким изменением в структуре печени с преобладающей картиной жировой дистрофии гепатоцитов, а также уменьшением синтеза желчных кислот и холестаза. Изучение гепатопротекторной активности экстрактов проводили в сравнении с препаратами «Хофитол» и «Цинарикс». Хофитол (*Chophytol*) и Цинарикс (*Cynarix*) – препараты растительного происхождения [1]. Состав - сухой водный экстракт свежих листьев артишока полевого. Оказывают желчегонное, гепатопротекторное и диуретическое действие, снижают содержание мочевины в крови. Обладают детоксицирующим действием на паренхиму печени и почек при лечении антибиотиками. Способствуют выведению из организма токсинов (нитросоединений, алкалоидов, солей тяжёлых металлов).

Для проведения эксперимента крыс разделили на 6 групп по 6 голов в каждой:

1 группа – интактные (здоровые) животные;

2 группа – контроль – животные с картиной токсического гепатита;

3 группа – опыт – животные, получавшие СС14 + 3% водный раствор сухого экстракта Артишока в дозе 300 мг/кг;

4 группа - опыт – животные, получавшие СС14 + 3% водный раствор сухого экстракта Артишока в дозе 300 мг/кг;

5 группа – опыт - животные, получавшие СС14 + 300 мг/кг препарата Хофитол;

6 группа - опыт – животные, получавшие СС14 + 300 мг/кг препарата Цинарикс.

Для воспроизведения картины токсического поражения печени, СС14 в виде 50% масляного раствора вводили подкожно в течение 2 дней в дозе 0,8 мл/100г. Опытным группам крыс сравниваемые препараты вводили внутривентриально в дозе 300 мг/кг массы животного за 2 часа до интоксикации СС14. На 3 день опытным животным вводили сравниваемые препараты и через 1 час определяли внешнесекреторную активность печени у крыс. Контрольных крыс, не получавших СС14, наркотизировали этаминалом натрия дозе 40 мг/кг внутривентриально. У животных, которых был воспроизведён токсический гепатит, наркотизацию этаминалом натрия проводили в дозе 30-35 мг/кг внутривентриально, поскольку при СС14 - гепатите детоксикационная функция печени угнетена. Далее вскрывали брюшную полость, выделяли и канюлировали общий желчный проток. Желчь собирали часовыми порциями в течение 4 часов и определяли её общий объём.

Обсуждение. Результаты исследований показывают, что при интоксикации печени четыреххлористым углеродом желчевыделительная функция печени угнетена. Так, если у интактных (здоровых) животных объём выделенной желчи за 1 час составил в среднем $0,2 \pm 0,03$ мл, то у животных с гепатитом объём желчи в среднем за 1 час составил $0,14 \pm 0,02$ мл. Введение животным водного раствора сухого экстракта Артишока стимулировало желчеобразовательную функцию уже через 1 час после перорального введения, т.е. на 148% больше по сравнению с контролем. Пероральное введение крысам жидкого экстракта Артишока стимулировало желчевыделительную функцию печени через час на 134% по сравнению с контролем.

Общее количество выделенной желчи за 4 часа у животных, получавших водный раствор сухого экстракта Артишока в дозе 300 мг/кг составило $1,34 \pm 0,12$ мл (131%), а у крыс, получавших

жидкий экстракт Артишока в дозе 300 мг/кг общее количество выделенной желчи составило $1,36 \pm 0,23$ мл (134%).

При изучении желчегонного действия препарата «Хофитол» в дозе 300 мг/кг наблюдалась стимуляция желчеобразовательной функции печени и уже через 1 час объём выделенной желчи составил в среднем $0,36 \pm 0,04$ мл (148%), при контроле $0,14 \pm 0,02$ мл. Общее количество желчи, выделенной в течение 4 часов, составило $1,34 \pm 0,12$ мл, что на 131 % больше, чем у контрольных животных.

Аналогичная картина наблюдалась при изучении желчегонного действия препарата «Цинарикс» в дозе 300 мг/кг. Количество желчи, выделенной через 1 час составило $0,3 \pm 0,03$ мл. Общее количество желчи, выделенной в течение 4 часов составило $1,23 \pm 0,06$ мл, что на 112% больше по сравнению с контролем.

Полученные данные показывают, что 3% водный раствор сухого экстракта Артишока в дозе 300 мг/кг и 3% раствор жидкого экстракта Артишока в дозе 300 мг/кг оказали достоверное гепатопротекторное действие при токсическом гепатите, вызванном подкожным введением СС14 и по своему действию не уступали таким препаратам как «Цинарикс» и «Хофитол».

ВЫВОДЫ.

3% водный раствор сухого экстракта Артишока полевого в дозе 300 мг/кг усилил желчевыделительную функцию печени при интоксикации печени четыреххлористым углеродом и оказал равнозначное гепатопротекторное действие в сравнении с препаратами «Хофитол» и «Цинарикс».

3% жидкий экстракт Артишока полевого в дозе 300 мг/кг усилил желчевыделительную функцию печени и оказал равнозначное гепатопротекторное действие в сравнении с препаратами «Хофитол» и «Цинарикс».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. – С. 339.
2. Курмуков А.Г., Ляпина Н. Влияние экстрактов из некоторых растений флоры Средней Азии на секрецию желчи у крыс // Фармацевтический журнал. Ташкент, 2011. №1 – С. 48-49.
3. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ с желчегонной и гепатопротекторной активностью. Ташкент, 2007 – с.27.

ТҮЙІН

Ш.Р. Абзалов, х.ғ.к., Дәрілік ақы-пұлдың стандартизациясының ғылыми орталығы, Ташкент қ.,
Өзбекстан Республикасы

М.Х. Турсунова - м.ғ.к., Дәрілік ақы-пұлдың стандартизациясының ғылыми орталығы, Ташкент
қ., Өзбекстан Республикасы

Зерттеу мақсатының: гепатопротекторной белсенділіктің байқауы құрғақ және сұйық экстракттердің Ташкенттің фармацевтикалық институтының "фармацевтикалық химиясы" экспериментте ақ егеуқұйрықтарда кафедра әзірлеген бөрігүл тұздік при улағыш гепатитте. ал-деректерлер көргізді, не 3% бөрігүлдің құрғақ және сұйық экстрактінің сулы ашпалары ара келәнің 300 миллиграммының/жағымында тұздік теңмағыналы гепатопротектор әрекетті при, СС14 подкожным кіріспесімен де сияқты "Цинарикс" және "Хофитол" препараттарын шақырт-улағыш гепатитте.

Кілт сөздер: гепатопротекторная белсенділік, улағыш гепатит, бөрігүл тұздік, құрғақ экстракт, сұйық экстракт.

SUMMARY

Sh.R. Abzalov, the candidate of chemical sciences. The scientific centre of satandartisation of medical means, The town Tashkent, Uzbekistan

М.Н. Tursunova - MD PhD, The scientific centre of satandardisation of medical means, The town
Tashkent, Uzbekistan

**ABOUT GEPATOPROTEKTOR ACTIVITY OF DRY AND LIQUID EXTRACTS OF THE
ARTICHOKE FIELD**

Purpose of researches: studying of gepatoprotoktory activity of dry and liquid extracts of the Artichoke field at toxic hepatitis, the Tashkent pharmaceutical institute developed on Pharmaceutical Chemistry chair in experiment on white rats. The obtained data showed that 3% water solutions of dry and liquid extract of the Artichoke field in a dose of 300 mg/kg have equivalent gepatoprotektorny effect at the toxic hepatitis caused by hypodermic introduction of CCl₄ also as the preparations "Tsinariks" and "Hofitol".

Key words: gepatoprotektorny activity, toxic hepatitis, artichoke field, dry extract, liquid extract.

УДК 615.015

Н.Б. Арипова - с.н.с. Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика
Узбекистан, nigora_rg@mail.ru

Х.М. Комилов - д.ф.н, проф. Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика
Узбекистан, nigora_rg@mail.ru

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

АННОТАЦИЯ

Цель работы: является стандартизация сухого экстракта валерианы лекарственный, входящего в состав нового оригинального седативного препарата «Седарем» таблетки, покрытые оболочкой и «Седарем» форте капсулы.

В состав препарата «Седарем» таблетки, покрытые оболочкой и «Седарем» форте в капсулах входят 4 вида растительных экстракты: 1. Сухой экстракта валерианы лекарственной, 2. Сухой экстракт пустырник туркестанский, 3. Сухой экстракт мяты перечной, 4. Сухой экстракт Melissa лекарственной. Ранее проводилась стандартизация других субстанций, входящих в состав указанных препаратов, в частности сухих экстрактов пустырника Туркестанского, Melissa лекарственной и мяты перечной [1,2,3].

Ключевые слова: стандартизация, валериана, ВЭЖХ, экстракт, сексвитерпеновых кислот.

Введение: Как известно, исследования по созданию комплексных профилактических средств из растительного сырья, обладающих мягким седативным действием, доступных широким слоям населения, эффективных и безопасных при их длительном применении, являются актуальной задачей фармацевтической науки и клинической медицины. Разработан оригинальный состав из четырех видов лекарственных растений, являющийся основой для получения седативных средств, при этом учитывались данные о применении препаратов лекарственных растений для лечения и профилактики неврозов и неврозоподобных состояний в традиционной и научной медицине, принципы составления многокомпонентных препаратов, сырьевые ресурсы и результаты фармакологического скрининга. На сегодняшний день аналогов по составу препаратов «Седарем» таблетки, покрытые оболочкой и «Седарем» форте в капсулах, в Республике Узбекистан и странах СНГ не имеется [4].

Методы и материалы. Стандартизация сухого экстракта валерианы была проведена согласно требованиям ГФ XI по показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота и количественное определение.

Сухой экстракт валерианы лекарственный представляет собой сухой порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, сильного своеобразного запаха, с высокой

гигроскопичностью. Сухой экстракт валерианы лекарственный легко растворим в спирте и мало растворим в воде.

Потеря в массе при высушивании определялась в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 1, с. 176. Сушили при температуре 60 °С, при давлении 1 атм. в течение часа. Потеря в массе при высушивании составили не более 6,0 %.

Определение тяжелых металлов проводили по методике, описанной в ГФ XI. Все исследованные серии экстрактов выдерживали общее требования (не более 0,01 %).

Микробиологическую чистоту полученной субстанции проверяли на соответственное требованиям, указанным в ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изменения №2 от 12.10.2005 г, категория 3.2 согласно которого в 1 г субстанций допускалось наличие общего число аэробных бактерий не более 104 общего числа грибов не более 102, энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий не более 102 при отсутствии *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeriginosa*, *Staphylococcus aureus*, при отсутствии и *Salmonella* 1 г субстанций. Все опытной серии выдерживали указанные требования.

Определение количественного содержания сесквитерпеновых кислот на пересчете на валериановую кислоту проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Приготовление испытуемого раствора: Около 50 мг (точная навеска) испытуемого препарата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 12 мл метанола, подвергали обработке на УЗ-бане в течение 10 мин, объем раствора доводили до метки тем же растворителем, перемешивали. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента».

Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) валериановой кислоты: Около 10 мг (точная навеска) PCO валериановой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в метаноле, (при необходимости подвергали обработке на УЗ-бане), объем раствора доводили до метки тем же растворителем, перемешивали [5].

Использовали хроматографическую колонка Zorbax Eclipse, размером 4 * 100мм наполненную сорбентом С 18, Nucleosil 4*100мм с размером частиц 5 мкм . Подвижной фазой А являлся - 0,1 % раствор фосфорной кислоты, подвижной фазой В- Ацетонитрил 2-пропанол (3:7) содержащий 0,1% кислоты фосфорной. Для получения результатов использовали градиентный режим, представленный в таблице 2.

Таблица 2 - Градиентный режим элюирования

Время (мин)	Подвижная фаза. А (%)	Подвижная фаза В. (%)
10	98	2
13	98	2
20	40	60
23	40	60
24	2	98
25	2	98

УФ детектирование проводили при длине волны 230 нм; скорость потока подвижной фазы: 1,5 мл/ минут, объем вводимой пробы 20 мкл, температура термостата колонок составила 25 °С.

По 20 мкл испытуемого раствора и раствора PCO валериановой кислоты попеременно хроматографировали , получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов, результаты которые представлены на рисунке 1.

Содержание сесквитерпеновых кислот (X,%) в пересчете на валериановую кислоты вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 400}$$

Где: S1 - среднее значение площадей пиков валериановой кислоты, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 - среднее значение площадей пиков валериановой кислоты, вычисленное из хроматограмм раствора РСО валериановой кислоты;

P - содержание валериановой кислоты в РСО валериановой кислоты в процентах;

m_1 - масса навески препарата в граммах;

m_0 - масса навески РСО валериановой кислоты в миллиграммах [6].

Результаты количественного определения сексвитерпеновых кислот в экстракте валерианы лекарственной подвергались статической обработке. (табл.3).

Таблица 3 - Результаты количественного определения сексвитерпеновых кислот в экстракте валерианы лекарственной

Содержание суммы сексвитерпеновых кислот в пересчете на валериановую кислоту, %	$X_{ср}$	S_2	S	$t(98\%,4)$	ΔX	$\frac{\Delta}{X_{ср}}$	E	\hat{E}
5,55	5,548	0,0037	0,008	2,78	0,0083	0,008	0,56%	0,25%
5,55								
5,54								
5,55								
5,56								

На основе полученные данных нормой содержания сексвитерпеновых кислот в сухом экстракте валерианы лекарственной установлен не менее 4 %.

Выводы. Впервые проведены исследования по стандартизации сухого экстракта валерианы лекарственной методом ВЭЖХ. На основании полученных данных разработаны и представлены на утверждение фармакопейные статьи предприятия на указанные препараты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арипова Н.Б., Комилов Х.М. Стандартизация сухого экстракта пустырника туркестанского, используемого в составе препаратов. // Фармацевтический журнал, Ташкент.- 2013. -№4– С.39-42.
2. Арипова Н.Б., Комилов Х.М. Стандартизация лекарственных форм мяты перечной. // Фармацевтический журнал, Ташкент. 2014. №2– С.52-56.
3. Арипова Н.Б., Комилов Х.М. Стандартизация новых лекарственных форм меллисы лекарственной// Вестник КГМА, Бишкек. 2014. № 3– С.134-139.
4. Государственный Реестр лекарственных средств и медицинской техники. №14. – 2014 г.
5. Государственная фармакопея. изд. XI. – М.: Медицина, 1990. Вып.2. – С. 144.
6. Helen Stimson. The Essential chromatography & spectroscopy catalog // 2011-2012 гг. – С. 1344.

ТҮЙІН

Н.Б. Арипова - а.ғ.к. Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент қ, Өзбекстан Республикасы, nigora_rg@mail.ru

Х.М. Комилов - ф.ғ.д, проф. Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент қ, Өзбекстан Республикасы, nigora_rg@mail.ru

ДӘРІЛІК ЖАЛБЫЗТІКЕН ӨСІМДІГІНІҢ ҚҰРҒАҚ ЭКСТРАКТИСІН СТАНДАРТТАУ

Жұмыстың мақсаты: Жаңа оригиналды седативті препарат - қабықшамен қапталған «Седарем» таблеткасының және «Седарем» форте капсуласының құрамындағы дәрілік жалбызтікеннің құрғақ экстрактысын стандарттау болып келеді.

Қабықшамен қапталған «Седарем» таблеткасы және «Седарем» форте капсуласы препаратының құрамына 4 түрлі өсімдік экстракты кіреді: 1. дәрілік жалбызтікеннің құрағак экстракты, 2. түркістандық сасықшөптің құрағак экстракты, 3. бұрыш жалбыздық құрағак экстракты, 4. дәрілік жаужапырақтың құрағак экстракты. Бұрын аталған препараттардың құрамына кіретін

басқа субстанциялары, атап айтқанда түркістандық сасықшөп, дәрілік жаужапырақ, бұрыш жалбыздың құрғақ экстрактыларына стандарттау жүргізілген болатын[1,2,3].

Кілт сөздер: стандартизация, жалбызтікен, ЖЭСХ, экстракт, сексвитерпенді қышқыл.

SUMMARY

N.B. Aripova - Senior Researcher Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent,
Uzbekistan, nigora_rg@mail.ru

H.M. Komilov - d.f.n, prof. Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent,
Uzbekistan, nigora_rg@mail.ru

STANDARDIZATION DRY EXTRACT OF VALERIANA OFFICINALIS

The preparation "Sedarem" film-coated tablets and "Sedarem" forte capsules are 4 kinds of plant extracts: 1. Dry extract of valerian, 2 Dry extract Motherwort Turkestan, 3 Dry extract of peppermint, 4 dry extract Melissa officinalis . Previously carried out standardization of other substances that are part of these preparations, in particular dry extracts Turkestan motherwort, lemon balm and peppermint.

Key words: standardization, valerian, HPLC, extract, seksviterpenovyh acids.

УДК 615.32 : 628. 5/8

С.Е. Келімханова - фарм.ғ.д. Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Республика
Казахстан kelimhanova@mail.ru

Л.Г. Сатаева - фарм.ғ.к. Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы Республика Казахстан
sataeva@mail.ru

А.Н. Нурғалиева - х.ғ.к., Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы Республика Казахстан
nurgalieva@mail.ru

ҚАМБА ЗИЯНКЕСТЕРІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНДА ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІНЕ ШОЛУ

АННОТАЦИЯ

Дәрілік өсімдік шикізат(ДӨШ) зиянкестеріне жататындар – кенелер, қоңыздар, күйелер, көбелек личинкалары және кеміргіш жатады. Олардың пайда болуына аса қолайлы жағдай – ылғалдың белгілі мөлшерден асып кетуі(14% жоғары) және сақтау қоймаларындағы желдетілмейтін тұрақты бөлмелік температура болып табылады. Қойма зиянкестерінің қауіпті түрлеріне бізтұмсық, нан шарықшысы, заузаның бірнеше түрлері, күйелер, кеміргіштер, тышқандар және егеуқұйрықтар жатады. Олардың ішінде ДӨШ-ке зиян келтіретіндерден ұн кенесін, қойма бізтұмсығы, қамба күйесін, ұн кеміргішін атап айтуға болады. Олар көбінесе құрамында полисахаридтері бар, қантқа бай кептірілген құрғақ жидектермен жемістерді, тұқымдарды, әсіресе шырынды жемістерді, майлы майларға бай дәндерді жеп, ыдыстарды бүлдіріп, сондай-ақ өздерінің экскременттерімен шикізатты ластайды. Кенелер көзге көрінер-көрінбес паразиттер, олар тез арада көбейеді және жылына он ұрпаққа дейін береді. Бұл ашқарак зиянкестер өзінің бөлінділерімен дәрілік өсімдік шикізатын ұнтаққа айналдырып зақымдайды.

Кілт сөздер: дәрілік өсімдік шикізаттар, қамба зиянкестері, фармакопоялық мақала, анықтау әдістемелер

Зерттеудің мақсаты. Дәрілік өсімдік шикізаттарда қамба зиянкестерін фармакопоялық анықтау әдістерін салыстырмалы бағалау

Материалдар және әдістер. Микроскопиялық, тауарлық талдау әдістері
Зерттеу нәтижелері.

Аталған зиянкестер ДӨШ-ті кеміріп, тамырлар мен тамырсабақтарды тесіп, пайда болған қуыстарға өздерінің жұмыртқаларын, нәжістерін тастап кетеді. Кенелер, қоңыздар ДӨШ-ті жеп, тесіп, ұнтақ күйіне дейін зақымдайды. Сонымен қатар шикізатқа үлкен зиян келтіретіндерге егеуқұйрық мен тышқандар да жатады. Олар қаптарды, орамалдарды тесіп ДӨШ-ті төгіп, кеміріп, өздерінің, нәжістерімен ластайды, ондай ДӨШ тез қызып шіріп кетуі мүмкін. Дәрілік өсімдік шикізатында зиянкестердің болмауы оның сапалылығының негізгі көрсеткіші. Зиянкестерден туындайтын қауіп қатерлер: олар аллергия көзі; ДӨШ-ның ылғалдылығы мен температурасын көтереді, соның салдарынан зерт саңырауқұлақтары мен бактериялар көбеюіне себеп болады; түсінің өзгеруі, шіріген иістің шығуы, егер жәндіктердің саны көп болса, өндіріс жабдықтарының сынуына себепкер болады. [7]. ДӨШ зиянкестермен ластану жағдайы анықталғанда, оның қандай дәрежеде тазалауға жарамды немесе жарамсыздығына, шет ел фармакопелары әр түрлі нұсқау береді. Европа, Британ және Украина фармакопелары: ДӨШ құрамында тек қана көгеру (зең), жәндіктер және жануар тектес зиянкестердің болмау керектігін көрсетеді. [2, 3, 4]. Ресей фармакопеласы мәселені толығымен жаңа жоба ретінде қарастырып жатыр. Көбінесе зиянкестерінің келесідей түрлері көп кездеседі: қамба кенелері, ұзынтұмсықтар, күйелер. Дәрілік шикізатты көбінесе қамба ұзынтұмсығы залалдайды. [5] Зиянкестермен зақымданудың айқын және жасырын түрі болады. Суық кезеңде ұзақ ұйқыға кеткен зиянкестерді жандандыру үшін сынаманы 1,5-2 сағат бөлме температурасында төздіру қажет. Сонымен қатар талдау 2 тәуліктен кем емес уақытта жүргізілуі керек, өйткені жылжымалы зиянкестер ұйқыға кету мүмкін. Зиянкестердің шикізатта тірі немесе өлі болуы, содан кейінгі тазалау әдісін таңдауға әсер етеді. [6]

Шикізатты өлі және тірі зиянкестерге сыртқы тексеруде аспапсыз көзбен немесе лупа (х5-10) көмегімен, сондай-ақ ұсақтығымен қоспасын анықтағанда тексереді. Сонымен бірге қамба зиянкестерімен бүлінген шикізат бөліктеріне көп көңіл бөлінеді. ДӨШ-тан басқа қораптардың қуыс тесіктерін, буып-түю қаптамасының қыртыстарын, тігілген жерлерін мұқият қарайды. ДӨШ-та қамба шикізаттары табылған жағдайда оның дәрежесін анықтайды. Шикізаттың аналитикалық сынамасын ±5 г дәлдікпен өлшейді, содан кейін саңылау диаметрі 0,5мм елеуіш арқылы елейді. Елеуіштен өткен шикізатта кененің, електе қалғанында күйе көбелектің, үңгі қоңыздың және оның құрттарының және басқа тірі немесе өлі зиянкестердің бар-жоғын тексереді. Кенелердің санын лупа көмегімен есептейді. Зиянкестердің санын (X) келесі формула бойынша 1 кг шикізатқа есептейді.

$$x = \frac{N \times 1000}{m}$$

Мұнда N-електен өткен немесе шикізат құрамындағы, електе қалған, шикізат сынамасында анықталған зиянкестердің саны; m-талдауға алынған ДӨШ сынамасының массасы. Алынған қорытындылардың нәтижесінде ДӨШ-тың, қамба зиянкестерімен зақымдалу дәрежесі анықталды.

Кесте 1 - Қамба зиянкестерімен зақымдану дәрежелері

Зиянкестер	Анықтау жолдары	1 кг ДӨШ зиянкестер саны	Зақымдану дәрежесі
Кенелер	Диаметрі 0,5 мм болатын елек арқылы өткізіп, қара түсті қағаз үстінде лупа көмегімен тексеріп санайды.	20-дан аспау керек	I
		20-дан көп, ДӨШ еркін қозғалып жүре алады	II
		Кенелер өте көп, ДӨШ-те киізденіп, жүре алмайды.	III
Қамба күйесі, личинкалары, нан кгеміргіші.	Қолмен пинцет көмегімен тазалайды	5-тен аспау керек	I
		6-10	II
		10-нан аса	III

1-дәрежедегі ДӨШ дезинсекциядан кейін медицинада қолдануға рұқсат етіледі. 2-ші дәрежедегі ДӨШ тек өндірісте өңдеу арқылы жеке заттар алуға рұқсат етіледі. 3-ші дәрежедегі ДӨШ-ті өртейді.

ДӨШ-ның құрамында қамба зиянкестері табылған жағдайда оны дезинсекцияға ұшыратады, кейін саңылауларының диаметрі 0,5 мм (кенелерге) және 3 мм (басқа зиянкестерге) болатын елек арқылы елейді. Өндеуден кейін шикізатты зақымдану дәрежесі бойынша қолданады. I дәрежеде зақымданған ДӨШ медициналық қолдануға жіберіледі. II дәрежеде, және айрықша жағдайда III дәрежеде зақымданған ДӨШ, жеке заттар алу үшін қайта өңделуге жіберілу мүмкін. Қамба зиянкестерімен зақымдану дәрежесін анықтауды орамданған («ангро» ДӨШ-қа) жүргізеді, сондықтан да бұл жағдайда шикізатты тазалау кейін қолдануға тиімді. Егер ДӨШ-ның тұтынушы қаптамасында қамба зиянкестері табылса, онда зақымдалу дәрежесі мүлде анықталмайды, барлық серия жарамсызданады, ДӨШ жабдықтаушыға қайтарылып немесе жойылу керек. Бұл әдістің артықшылығы: арбитражды мәселелерде, дезинсекция жүргізгеннен кейін ДӨШ ары қарай жарамдылығына шешім қабылдауда пайдалы.

Қорытынды:

Ресей фармакопеясының «Дәрілік өсімдік шикізатындағы қамба зиянкестері және оларды анықтау әдістері» жаңа мақала жобасын ҚР фармакопеясының жалпы бабына толығымен үйлестіріп, келесі басылымға жіберуді ұсыну.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Государственная фармакопея СССР XI изд., вып.1. Общие методы анализа//МЗ СССР. М.: Медицина, 1987.-336 с.
2. European pharmacopoeia 8th edition 2014, volume I/ Methods of analysis/Methods is pharma cognozur. 271
3. Britishpharmacopoeia 2009, volume III, Herbal drugs. General notices. Державнафармакопея України Доповнення 1.-2004- с.59.
4. Фармакогнозия: оқулық/Махатов Б.Қ., Патсаев Ә.Қ., Орынбасарова К.К., Қадішаева Ж.А. – Алматы. 2012. 36 бет
5. Потапова С.С. Амбарные вредители. – Новосибирск, 2001.-25с
6. Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырьё и препараты. –М.: Высшая школа, 1987.- 328с.

РЕЗЮМЕ

С.Е.Келімханова - д.фарм.н., Казахский национальный медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан, kelimhanova@mail.ru

Л.Г. Сатаева - к.ф.н, Казахский национальный медицинский университет, Алматы Республика Казахстан, sataeva@mail.ru

А.Н. Нурғалиева - к.х.н, Казахский национальный медицинский университет, Алматы Республика Казахстан, nurgalieva@mail.ru

ОБЗОР ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМБАРНЫХ ВРЕДИТЕЛЕЙ В ЛРС

В настоящее время становится популярным лечение лекарственным растительным сырьём и поэтому больше внимания нужно уделять чистоте сырья. В этой статье проведен аналитический обзор амбарных вредителей ЛРС, которые являются одним из факторов загрязнения сырья.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырьё, амбарные вредители, фармакопейная статья, определение сырья.

SUMMARY

S.E..Kelimhanova - d.p.s, The Kazakh national medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan kelimhanova@mail.ru

L.G. Sataeva - c.p.s, The Kazakh national medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan sataeva@mail.ru

A.N. Nurgaliyeva - c.c.s, The Kazakh national medical university, Almaty Republic of Kazakhstan nurgalieva@mail.ru

OVERVIEW FARMAKOPEYAYNYH METHODS FOR DETERMINING STORAGE PESTS IN THE RL

Currently, to become a popular treatment for medicinal plant raw materials and therefore more attention should be paid to the purity of the raw material. In this article, a desk review granary pests RL, which is one of the factors of contamination of raw materials.

Key word: plant raw materials and therefore, review granary pests, of raw materials.

УДК 615.322:533.061.15.001.891.53

Жакипбекова Г.С. - к.б.н., доцент, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан
Тургымбаев С.Ы. - к.м.н., Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан
Шарипова Т. студентка - Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КОРНЯ СОЛОДКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

АННОТАЦИЯ

Целью исследования было изучение антипероксидазной активности экстракта корня солодки в разных дозах. Для этого на 7-е сутки после острой интоксикации желтым фосфором определяли хемиллюминесцентные свойства плазмы крови и содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови у экспериментальных животных (беспородных крыс). Экстракт корня солодки вводили в дозе 30 мг/кг и 60 мг/кг массы тела. Наибольшее снижение хемиллюминесцентных параметров и низкое содержание продуктов перекисного окисления в крови обнаружено при введении экстракта корня солодки в дозе 60 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: экстракт корня солодки, антипероксидазная активность

Введение. Реальностью современной медицинской практики является прирост числа хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний, характеризующихся непрерывно-рецидивирующим течением, полирезистентностью к лекарственным препаратам и, как следствие, недостаточной эффективностью лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии [1]. Проводимые в настоящее время исследования включают поиски возможностей фармакологической регуляции функциональных систем организма в целях профилактики и лечения осложнений различных заболеваний.

Согласно последним представлениям [2,3], производные глицирризиновой кислоты предотвращают или уменьшают неблагоприятное воздействие лекарств на организм. Показано, что некоторые компоненты глицирризиновой соли при совместном введении в организм с лекарственными веществами образуют клатраты, проявляющееся сохранением терапевтического эффекта лекарственным веществом при пониженных дозах. Некоторые компоненты глицирризиновой соли в некоторой степени предотвращают или уменьшают неблагоприятное воздействие лекарств на организм. Отмечено, что антиоксидантное действие препаратов в ряде случаев коррелирует с их «антирадикальной» активностью (способностью ингибировать перекисное окисление липидов) [4,5].

По мере развития науки стало совершенно очевидным, что оптимальный поиск новых лекарственных средств должен базироваться на выявлении биологически активных веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, на раскрытии патофизиологических и патохимических процессов, лежащих в основе патогенеза различных заболеваний, а также на углубленном изучении механизмов фармакологического эффекта. Исходя из вышесказанного

поставлена цель: изучить влияние экстракта корня солодки на процессы перекисного окисления липидов, сопровождающих патологические процессы в организме.

Материалы и методы исследования

Учитывая результаты предыдущих исследований, изучено влияние экстракта корня солодки в дозе 30 и 60 мг/кг массы на параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови экспериментальных животных (беспородных крыс). Эксперимент проведен на 40 беспородных крысах-самцах, массой 150-180 грамм. Крысы были разделены на 4 группы:

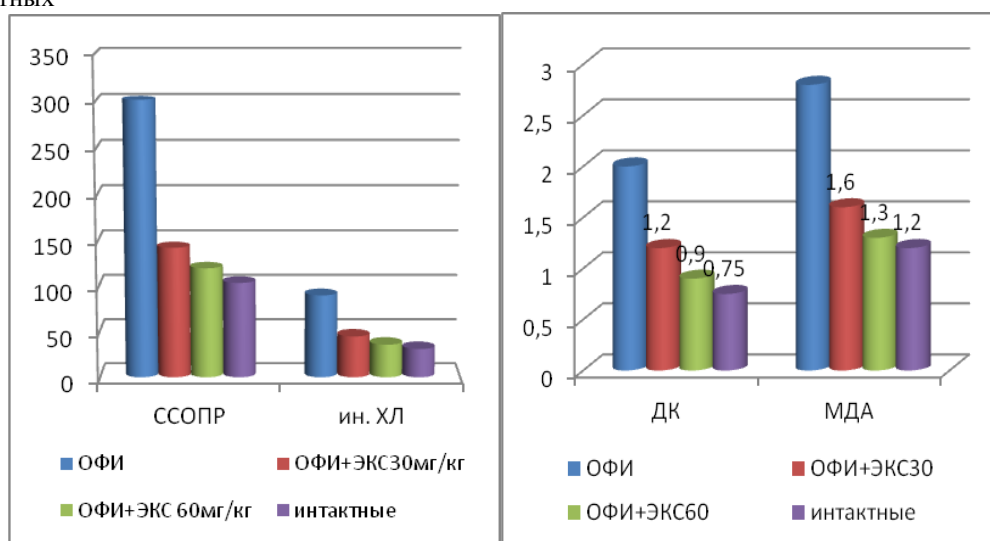
1. Группа контроля – интактные – 10 крыс
2. Экспериментальная – 30, крыс, получившие острое отравление 0,1% раствором желтого фосфора (ОФИ) в дозе 0,1 мг/кг массы тела. Эта группа была разделена на несколько групп: А) ОФИ, получавшая в качестве лечения физиологический раствор -10
Б) ОФИ, получавшая в качестве лечения экстракт солодки голой в дозе 30 мг/кг массы тела -10. В) ОФИ, получавшая в качестве лечения экстракт солодки голой в дозе 60 мг/кг массы тела - 10.

Забор крови проводился на 7-е сутки после острой интоксикации желтым фосфором. Индуцированная хемилюминесценция крови использовалась для определения чувствительности к желтому фосфору по методу Н.Ж. Орманова [7]. Индуцированная хемилюминесценция сыворотки крови используется для экспресс-диагностики сенсбилизации организма к лекарственным препаратам. Определение диеновых конъюгатов (ДК) в гомогенате печени проводилось общепринятым методом Plaser Z. в модификации В.В. Гаврилова и М.И. Мишкорудной [7,8]. Содержание диеновых конъюгатов выражали в единицах оптической плотности на мг/липидов. Содержание конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в исследуемых объектах определяли по модифицированной методике Л.И. Андреевой с соавторами [9]. Расчет содержания продуктов, реагирующих с ТБК, проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции МДА, равного $1,56 \cdot 10^5$ моль см^{-1} .

Результаты исследования.

В экспериментальных и клинических исследованиях препаратов корня солодки отмечено его противовоспалительное гепатопротекторное, антирадикальное, антиоксидантное и др. действия, но нет доступных данных относительно силы действия препаратов. Для определения силы антипероксидазной активности экстракта корня солодки, нами изучались хемилюминесцентные параметры плазмы крови и продукты перекисного окисления липидов крови у экспериментальных животных (беспородных крыс) при острой интоксикации соединениями фосфора в зависимости от дозы. Как видно из диаграммы 1, фитопрепарат в зависимости от дозы оказывал разное по силе антипероксидазное действие.

Диаграмма 1 – Влияние экстракта корня солодки на параметры ПОЛ у экспериментальных животных



а) хемилюминесцентные параметры крови

б) параметры ПОЛ крови

Как известно, острая фосфорная интоксикация повышает процессы ПОЛ и содержание продуктов окисления липидов в крови на 7 сутки после отравления нами были проведены исследования именно в эти сроки.

Средняя скорость хемилюминесцентного свечения и индуцированного свечения в группе с острой фосфорной интоксикацией повысилась в среднем в три раза относительно здоровых величин. Анализ содержания продуктов ПОЛ – показало повышенное содержание в плазме крови ДК более чем в 2,6 раз, а МДА – в 2,4 раза и достигло $2,83 \pm 0,09$ ммол/г. Применение экстракта солодки голой в дозе 30 мг/кг массы тела существенно снизило хемилюминесцентные параметры крови. Так ССОПР и индуцированное свечение крови снизилось в среднем в 2 раза и достигло $124 \pm 3,9$ имп/сек, и $45,2 \cdot 10^3$ имп/сек. соответственно. Наблюдалось снижение уровня продуктов ПОЛ в крови ДК до $1,2 \pm 0,01$ и МДА до $1,6 \pm 0,05$. Тем не менее содержание продуктов ПОЛ оставалось повышенным относительно контроля на 0,45 и 0,4 измеряемых единиц.

Достоверно низкие показатели хемилюминесцентного свечения и продуктов ПОЛ зафиксированы в группе с острой фосфорной интоксикацией, получавшей экстракт корня солодки в дозе 60 мг/кг массы. Средняя скорость окисления перекисного окисления и индуцированного свечения в плазме крови у экспериментальных животных, принимавших экстракт корня солодки в дозе 60 мг/кг, составили $124,0 \pm 3,6$ и $36,1 \pm 1,08$ соответственно и приблизились к нормальным величинам. Содержание первичных (ДК) и конечных продуктов перекисного окисления (МДА) достоверно снижены по отношению к группе, получавшей экстракт корня солодки в дозе 30 мг/кг массы тела, на 25% и 18,8% соответственно, при этом показатели ПОЛ приблизились к нормальным величинам.

ВЫВОДЫ.

Сравнительная оценка антипероксидазной активности разных доз экстракта корня солодки в эксперименте показала, что фитопрепарат оказал более выраженный позитивный эффект в дозе 60 мг/кг массы по сравнению с дозой 30 мг/кг массы тела при острой интоксикации фосфором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вопросы обеспечения безопасности применения лекарственных средств. Г.Д. Бердимуратов, Р.С. Кузденбаева, Р.К. Мирманова, Ж.А. Рсалина, Б.Е. Кудиярова, Ш.А. Байдуллаева // Фармация Казахстана.-№6-2011.-С.6-11.
2. Исследование иммуномодулирующей активности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты. Арыстанова, З.А. Хамзаева, К.Д. Рахимов.// Фармация Казахстана.-№7-2011.-С.27-28.
3. Радиопротекторное действие рувина при экспериментальном радиационном поражении. Тургунбаев С.И., Орманов Н.Ж. //Вестник ЮКГМА.Шымкент, 2003 г., №15, с.37-40.
4. Абдугафарова М.А., Шерстнев М.П., Атанаев Т.Б. Исследование антиокислительных свойств солей глицирризиновой кислоты и их влияние на микросомальную монооксигеназную систему печени // Вопросы мед. химии. –1990. –Т.36. – №5. – С. 29-31.
5. Закиров Н.У. Кардиопротективное действие глицирама (ГЛ) и 18-ДГК при экспериментальном изадриновом повреждении миокарда (ИПМ) // Тезисы докладов III Конгресса ассоц. кардиол. стран Центр. Азии. –Ташкент, 1997. – С. 128-129.
6. Орманов Н.Ж. Способ осуществления профотбора лиц для работы в условиях действия фосфора // А.С. – № 1628701, 1988.
7. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма //Спб.: ИКФ-Фолиант;2000.-С.104.
8. Гаврилова В.В., Мишкорудная МИ Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.
9. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определений перекисей липидов в тусту с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.

ТҮЙІН

Жакипбекова Г.С., б.ғ.к., доцент, Оңтүстік-Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Тургымбаев С.Ы. м.ф.к., Оңтүстік-Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы,
Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Шарипова Т. – оқушысы, Оңтүстік-Қазақстан Мемлекеттік фармацевтика академиясы,
Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

ТӘЖІРИБЕДЕ ҚЫЗЫЛ МИЯ ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ АНТИТОТЫҚТЫРҒЫШТЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН БАЙҚАУЫ

Тәжіриби айуанаттарды жедел фосформен ұйттанған кейін 7 тәулігінде қызыл мия экстрактысының антиототықтырғыштық белсенділігін зерттеу үшін қан плазмасының хемилюминесценттік қасиеті мен қанда липидтердің асқын тотығу өнімдерінің көрсеткіштерін белгіленді. Қызыл мия экстрактысы 30 мг/кг және 60 мг/кг дене салмағы мөлшерінде еңгізілді. Қызыл мия экстрактысы 60 мг/кг мөлшерінде жоғары антиототықтырғыштық белсенділігіне ие.

Кілт сөздер: қызыл мия экстрактысы, антиототықтырғыштық белсенділігі, плазма хемилюминесценттік қасиеті.

SUMMARY

Zhakipbekova G. S. - c.b.s., associate professor, South- Kazakhstan State Pharmaceutical Academy Shymkent, Republic of Kazakhstan

Turgymbayev S.Y. - Candidates of Medical Science., South- Kazakhstan State Pharmaceutical Academy Shymkent, Republic of Kazakhstan

Sharipova T. – Student, South- Kazakhstan State Pharmaceutical Academy Shymkent, Republic of Kazakhstan

Studying of anti-perokside activity of extract of the glycyrrhiza in experiment.

For the 7th days after sharp intoxication the hem luminescent properties of plasma of blood and the maintenance of products a feather of kisny oxidation of lipids in blood were determined by yellow phosphorus at experimental animals (not purebred rats). Extract of a root of a glycyrrhiza entered 30 mg/kg and 60 mg/kg of body weight in a dose. The greatest decrease in a hema of luminescent parameters and the low maintenance of products a feather of kisny oxidation in blood is revealed at glycyrrhiza root while the extract introduction in a dose of 60 mg/kg of body weight.

Key word: extract of the root solodka, the антипероксидазная activity, the hem luminescent properties of plasma.

УДК.577.1:577.352.34

Ж.Е.Айменова – PhD докторант, Южно-Казахстанский государственный университет им М.Ауэзова, г.Шымкент, Республика Казахстан, aimenova.zhanara@mail.ru

У.Н.Зайнутдинов - д.х.н., проф. Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, г. Ташкент, Республика Узбекистан

А.Д.Матчанов - к.х.н., с.н.с., Институт биорганической химии им. акад. А.С.Садыкова при Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан [o_m_d@list.ru](mailto:om_d@list.ru)

ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА РАСТЕНИЯ *LAGOCHILUS INEBRIANS*

АННОТАЦИЯ

Цель работы: Изучение качественного и количественного состава действующих веществ растения *Lagochilus inebrians* - Лагохилуса опьяняющего. В данной статье рассматривается какие именно вещества обуславливают кровоостанавливающую активность препаратов растения рода

Лагохилус. В качестве объектов исследования использовались цветки и листья растения лагохилус опьяняющий (*Lagochilus inebrians*). В качестве методов исследования использовался метод экстракции, колоночной хроматографии (для разделения индивидуальных веществ) и тонкослойная хроматография (для идентификации индивидуальных веществ).

Ключевые слова: Лагохилус, кровоостанавливающий, лагохилин, дитерпеноиды.

Введение. Растения рода Лагохилус встречаются в Иране, Афганистане, в Гималаях, на Кавказе, один вид известен в Монголии, который встречается и в Тувинской области. Наиболее богата в видовом отношении флора Средней Азии, где ареал Лагохилуса охватывает Тянь-Шанскую и Памиро-Алтайскую горную систему. Род Лагохилус получил свое название по сходству цветка с заячьей губой (от греческого “lagos” — заяц, “cheilos” — губа).

Для растения рода Лагохилус характерна широкая экологическая амплитуда, определяющая произрастания от равнин до верхних полюсов гор. Многие представители его в Средней Азии произрастают в условиях сухих и жарких предгорий и в среднем полньюсе. Однако некоторые виды можно встретить на высоте до 3200м над уровнем моря. Лагохилус можно видеть зеленым с конца апреля по ноябрь месяц. Молодые побеги растения, когда они еще не колочия, поедаются мелким рогатым скотом, хотя они в это время столь же горькие, как и в поздних фазах развития. Оно засухоустойчиво: оно совершенно зелено в летние периоды, когда вокруг выгорает вся растительность.

Растения рода *Lagochilus*, известны своим ценным лечебным свойством издавна. Они входят в число наиболее известных лекарственных растений Востока, как эффективное кровоостанавливающее средство. Препараты, на основе *Lagochilus* успешно применяются для остановки различных кровотечений.

Распространенным видом рода *Lagochilus* является *Lagochilus inebrians* - Лагохилус опьяняющий. Было установлено, что лагохилус опьяняющий содержит основное действующее вещество - лагохилин [1].

Народная медицина собрала в себя уникальный клад информации по лекарственным растениям, которым воспользовались такие ученые как, С.П.Боткин, И.П.Павлов. По данным И.Э Акопова в мировой флоре существует более 502 растений, которые используются как кровоостанавливающие растения. Они составляют 268 вида и 97 семьи. Из них сложноцветковые - 59 (11,7%), губоцветные - 55 (10,3%), розоцветные - 34 (6,7%), медвежья стопа - 29 (5,7%) и другие семьи [2-3].

Из них самое распространенный вид - это семейство губоцветных, род - лагохилус. В мировой флоре встречается 44 вида, из них 25 видов в Средней Азии и 17 видов в Республике Узбекистан [4].

Химические исследования лагохилуса были начаты работами Г. В. Лазурьевского и А. С. Садыкова, установившими алкалоидность этого растения. М. М. Абрамов и Г. В. Лазурьевский в 1948 году получили из растения 0,03% суммы алкалоидов, из которой было выделено кристаллическое соединение, названное лагохилином и принятое ими за алкалоид. Позднее М. М. Абрамов пришел к заключению, что лагохилин не является алкалоидом, а представляет собой четырехатомный спирт. Он установил элементарный состав лагохилина $C_{24}H_{40}O_2(OH)_4$ и наличие четырех гидроксильных групп. Дальнейшие исследования М. М. Абрамова показали, что Лагохилус опьяняющий содержит лагохилин как в свободном виде, так и в виде его эфира – тетраацетата (3) [5-6].

Вопрос о действующих веществах настоя и настойки растения Лагохилуса до недавнего времени не был выяснен. В частности не установлено, какие именно вещества обуславливают кровоостанавливающую активность препаратов растения Лагохилус. Кроме того, не исследовалось химическая природа действующих веществ этих препаратов. Строение лагохилина долго оставалось невыясненным. В 1970 году О. С. Чижов с сотрудниками, используя современные физико-химические методы исследования природных соединений, установили строение и относительную конфигурацию лагохилина [7].

Методы и материалы.

Исследовались цветки и листья растения лагохилуса опьяняющего. Использовали методы экстракции, колоночной хроматографии для разделения индивидуальных веществ и тонкослойная хроматография для идентификации индивидуальных веществ.

Литературные данные свидетельствуют о том, что действующими веществами являются лагохилин и его ацетильные производные. Для подтверждения этих предположений, сумма экстрактивных веществ нами была разделена методом колоночной хроматографии на дитерпеноидную и недитерпеноидную часть. При изучении их сравнительной фармакологической активности обнаружена высокая кровоостанавливающая активность у дитерпеноидной части экстракции, и полная неактивность второй части.

Для выяснения какое именно вещество лагохилин или его ацетильные производные влияют на гемостатическую активность на основе лагохилина были синтезированы моно-, ди-, три- и тераацетильные производные. Но большинство полученных соединений плохо растворимы в воде. 0,2% водные растворы смеси ацетильных производных демонстрировали такую же кровоостанавливающую активность, как настой растения лагохилуса. Но наибольшую растворимость в воде имеют 3-моно-о ацетил (1%) и ди-о-ацетильные (0,2%) производные лагохилина.

ВЫВОДЫ.

Полученные данные и результаты химического исследования компонентов Лагохилуса опьяняющего свидетельствуют о том, что основными действующими веществами растения Лагохилуса опьяняющего являются 3-моно-о ацетил и ди-о-ацетильные производные лагохилина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Абрамов М. М., Япарова С.А. Получение основного действующего начала из Лагохилуса опьяняющего // журн. прикл. химии. 1963. Т36. №11. с.2554-2556.
- 2 Акопов И.Э. Лагохилус опьяняющий и его лечебные свойства. Самарканд. 1957. 40с.
- 3 Акопов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение. Ташкент.: Медицина. - 1996.
- 4 Пулатова Т.П., Фармакогностическое изучение представителей семейства яскоцетковых с целью получения лекарственных препаратов. Автореф. Дис. Д-ра фарм. Наук. Москва. 1991. 642.
- 5 Абрамов М. М. К вопросу химии лагохилина // Докл. Ан УзССР. 1958. №3. с. 41-44.
- 6 Чижев О.С., Кессених А.В., Яковлев И.П., Золотарев Б.М., Петухов В.А. Структура лагохилина // Изв. Ан СССР. сер. хим. 1970. №9. с. 1983-1991.
- 7 Чижев О.С., Рябокобылко Ю.С., Кессених А.В. Спектры ЯМР лагохилина // Изв. АН СССР. сер. хим. 1979. №7. с. 1603-1606.

ТҮЙІН

Ж.Е.Айменова – PhD докторант, М.Әуезов атындағы Оңтүстік мемлекеттік университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aimenova.zhanara@mail.ru

У.Н.Зайнутдинов - х.ғ.д., проф., Мирзо Улугбек атындағы Өзбекістан Ұлттық университеті, Ташкент қ., Өзбекістан Республикасы

А.Д.Матчанов –х.ғ.к., акад. А.С.Садыков атындағы Биоорганикалық химияның институты, Өзбекістан республикасының ғылымдар академиясы, Ташкент қ., Өзбекістан Республикасы
o_m_d@list.ru

LAGOCHILUS INEBRIANS ӨСІМДІГІНІҢ ӘСЕР ЕТЕТІН ЗАТТАРЫ

Ұсынылған мақалада Лагохилус тегіндегі өсімдік препараттарының қанды тұрақтандыратын белсенділігіне негізделген заттарды қарастырылады. Зерттеу нысандары ретінде масаңдататын лагохилустың (*Lagochilus inebrians*) гүлдері мен жапырықтары қолданылады. Зерттеу әдістері ретінде экстракция, колонналы хроматография (жеке заттарды бөлу үшін) және жұқа қабатты хроматография (жеке заттарды анықтау үшін) пайдаланылды. Масаңдататын лагохилус құраушыла-рына химиялық зерттеулер нәтижелері анықтағандай, масаңдататын лагохилус өсімдігінің негізгі әсер ететін заттары лагохилин туындылары 3-моно-о және ди-о-ацетил болып табылады.

Кілт сөздер: Лагохилус, қанды тұрақтандыратын белсенділігі, лагохилин, дитерпеноидтар.

SUMMARY

Zh.E.Aimenova – doctoral candidate, M.Auezov South Kazakhstan State University, Shymkent, Republic of Kazakhstan, aimenova.zhanara@mail.ru

U.N.Zainutdinov - PhD, Prof. Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

A.D.Matchanov – cand. of chem. sci., A.S.Sadykov Institute of bioorganic chemistry at Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan om_d@list.ru

REACTANTS OF *LAGOCHILUS INEBRIANS* PLANT

In given article is considered which substances cause stypctic activity of preparations of a plant of *Lagochilus* genus. As objects of research were used flowers and plant leaves of *Lagochilus inebrians*. As research methods was used method of extraction, column chromatography (for division of individual substances) and thin-layer chromatography (for identification of individual substances). The obtained data and results of chemical research of components of *Lagochilus inebrians* testify that the basic reactant of *Lagochilus inebrians* plant are 3-mono-o acetyl and di-o-acetyl derivatives of lagochilin.

Key word: Lagochilus, of preparations of a plant, and di-o-acetyl derivatives and di-o-acetyl derivatives, of lagochilin

УДК 34.29.25

Г.Т. Мурзалиева – к.фарм.н., Карагандинский университет «Болашак», г. Караганда Республика Казахстан, pharmacia2011@mail.ru

М.Ю. Ишмуратова – к.б.н., Карагандинский университет «Болашак», г. Караганда Республика Казахстан, margarita.ishmur@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ *ARTEMISIA SIEVERSIANA* WILLD. (*ASTERACEAE*)

АННОТАЦИЯ

Цель работы: провести изучение анатомического строения надземных органов полыни Сиверсовской (*Artemisia sieversiana* Willd.) и выявить диагностические признаки сырья. Исследования проводили на высушенных образцах растений с использованием традиционных методик. Исследования показали, что диагностическими признаками сырья являются форма и расположение основных клеток эпидермиса листа, Т-образных трихом и эфирно-масличных железок.

Ключевые слова: полынь Сиверсовская, анатомия, микропрепараты, сырье, диагностические признаки.

Растения рода полынь (*Artemisia* L.) являются перспективными источниками биологически активных веществ [1]. Такие виды, как полынь эстрагон *Artemisia dracunculus* L., полынь горькая *Artemisia absinthium* L., полынь обыкновенная *Artemisia vulgaris* L. широко используются в народной, традиционной медицине и пищевой промышленности [2,3]. Однако, наше внимание привлек вид - полынь Сиверсовская, которая широко произрастает по всей территории Казахстана, обладает выраженной антимикробной и туберкулостатической активностью [4].

Целью настоящего исследования являлось изучение анатомического строения надземных органов полыни Сиверсовской (*Artemisia sieversiana* Willd.) и выявление диагностических признаков сырья.

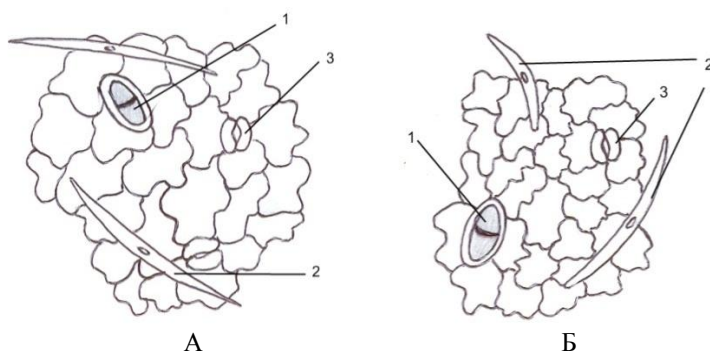
Методы и материалы. Объектом исследования являлись надземные органы полыни Сиверсовской (*Artemisia sieversiana* Willd., *Asteraceae*). Заготовку сырья проводили в фазе цветения, в окрестностях г. Караганды в 2-ой декаде августа 2013 года.

Исследовались надземные органы полыни (листья, стебли и соцветия). Воздушно-сухое сырье размачивали в горячей воде и размягчали в смеси глицерин-спирт-вода дистиллированная в соотношении 1:1:1 [5,6], кипятили в 5 %-ном водном растворе гидроксида калия. Изготавливали поверхностные препараты и срезы вручную. Микропрепараты фотографировали цифровой камерой и перерисовывались на бумагу. При описании анатомического строения использовали принципы, изложенные в трудах В.Н. Вехова, Л.И. Лотовой [7,8].

Результаты и обсуждение.

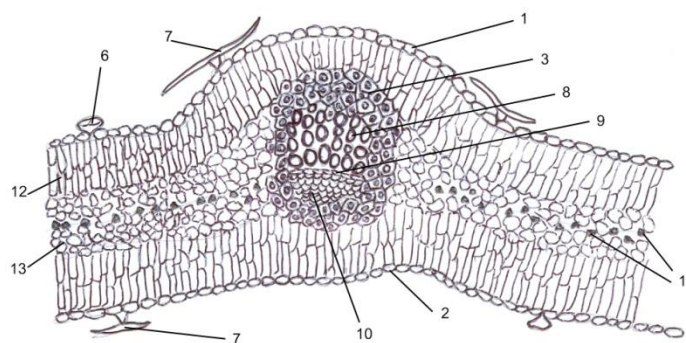
При рассмотрении препарата листа с поверхности можно отметить клетки верхнего и нижнего эпидермиса округлые по форме, сильно-извилисто-стенные, с тонкими стенками (рис. 1), на нижней стороне клетке немного меньше по размеру. Устьица аномоцитного типа (устьице окружено 4 и более одинаковыми по строению клетками основной эпидермы), расположены на обеих сторонах листа. По поверхности листа разбросаны Т-образные волоски, на верхней стороне - только крупные, на нижней встречаются и более мелкие по размеру. Волоски расположены гуще на верхней стороне листа. Эфирно-масличные железы многочисленные, приподнимающиеся над поверхностью, бобовидной формы с заметной поперечной перетяжкой, размещены на обеих сторонах листа. Основные клетки эпидермы покрыты слоем кутикулы.

На поперечном срезе лист (рис. 2) удлиненный, дорзо-вентрального строения. Основные клетки эпидермиса на поперечном сечении крупные, овальной формы с утолщенными стенками. Хорошо просматриваются Т-образные волоски и приподнятые над поверхностью эфирно-масличные железы. Мезофилл дифференцирован на губчатую и столбчатую ткани. Губчатая ткань расположена в центральной части листа, по периферии располагается 1-3-слойный столбчатый мезофилл. В слое губчатого мезофилла отмечены темно-окрашенные кристаллы - друзы оксалата кальция. В области главной жилки расположен проводящий пучок, открытого типа, коллатеральный (ксилема сверху, флоэма снизу). Пучок окаймлен механической тканью склеренхимой, особенно со стороны ксилемы – в виде «шапки».



А - верхний эпидермис, Б - нижний эпидермис; 1 – эфирно-масличная железа, 2 – Т-образный волосок, 3 - устьице

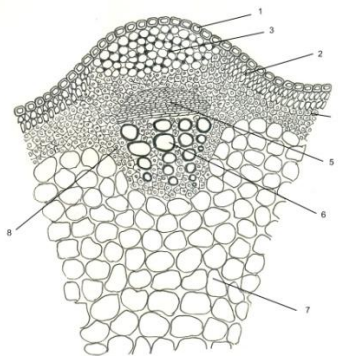
Рисунок 1 - Поверхностный препарат листа полыни Сиверсовской. Ув. 15x20



1 – нижний эпидермис, 2 – верхний эпидермис, 3 – склеренхима, 4 – проводящий пучок, 5 – мезодерма, 6 – эфирно-масличная железа, 7 – Т-образный волосок, 8 – ксилема, 9 – камбий, 10 – флоэма, 11 – кристаллы, 12 – столбчатый мезофилл, 13 – губчатый мезофилл

Рисунок 2 - Поперечный срез листа полыни Сиверсовской в области средней жилки. Ув. 15x20

На поперечном срезе (рис. 3) стебель округлой формы, многогранный. С наружной стороны стебель покрыт 1-слойным эпидермисом, состоящим из прямостенных, вытянутых клеток; длина их в 1,5-2 раза превышает ширину. По всему эпидермису стебля распределены простые и Т-образные волоски, тех же типов, то и у листа.



1 – эпидермис, 2 – хлоренхима, 3 – колленхима, 4 – эндодерма, 5 – флоэма, 6 – ксилема, 7 – сердцевинная паренхима, 8 - склеренхима

Рисунок 3 - Поперечный срез стебля (сектор) полыни Сиверсовской. Ув. 15x20

По углам локализируются участки уголковой колленхимы, между ними крупные продолговатые клетки хлоренхимы, прилегающие к 1-рядной эндодерме. Проводящая система пучкового типа. Пучки коллатеральные, открытые, представлены 2-3 рядами мелких клеток флоэмы и ближе к центру цепочками ксилемы. Камбиальная зона выражена слабо. Проводящая зона сильно склеренхиматизирована. Сердцевина стебля представлена крупными округлыми, рыхло-расположенными клетками сердцевинной паренхимы.

ВЫВОДЫ:

Таким образом, проведено изучение анатомического строения листа и стебля полыни Сиверсовской. Исследования показали, что диагностическими признаками сырья являются форма и расположение основных клеток эпидермиса листа, Т-образных трихом и эфирно-масличных железок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhigzhitzhapova S.V., Soktoeva T.E., Radnaeva L.D., Grahl-Nilsen O. Comparative analysis of chemical compositions of *Artemisia L.*, growing in Central Asia // VII Winter Symposium on Chemometrics Modern Methods of Data Analysis. - Saint-Petersburg, 2010. - P. 82-83.
2. Nezhadali A., Parsa M. Study of the volatile compounds in *Artemisia absinthium* from Iran using HS/SPME/GC/MS // Advances in Applied Science Research. - 2010. - Vol. 1, N 3. - P. 174-179.
3. Diana Obistioiu, Romeo T Cristina, Ivo Schmerold, Remigius Chizzola, Klaus Stolze, Ileana Nichita, Viorica Chiurciu Chemical characterization by GC-MS and *in vitro* activity against *Candida albicans* of volatile fractions prepared from *Artemisia dracunculoides*, *Artemisia abrotanum*, *Artemisia absinthium* and *Artemisia vulgaris* // Chemistry Central Journal. – 2014. – Vol. 8, N 6. - P. 158-161.
4. Nisha M.C., Subramanian M.S., Prathyusha P., Santhanakrishnan R. Comparative Studies on Antimicrobial Activity of *Artemisia Sieversiana* Ehrhart. ex. Willd. and *Origanum vulgare* L. // International Journal of PharmTech Research. – 2010. - Vol. 2, N 2. - P. 1124-1127.
5. Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа, 1960. – 206 с.
6. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. – М.: Медицина, 1977. – 255 с.
7. Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений. – М.: МГУ, 1980. – 560 с.
8. Лотова Л.И. Ботаника: Морфология и анатомия высших растений. – М.: КомКнига, 2007. – 512 с.

ТҮЙІН

Г.Т. Мурзалиева – фар.ғ.к. Қарағанды «Болашак» университеті, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы, pharmacia2011@mail.ru

М.Ю. Ишмуратова – б.ғ.к. Қарағанды «Болашак» университеті, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы, margarita.ishmur@mail.ru

ARTEMISIA SIEVERSIANA WILLD. (ASTERACEAE) АНАТОМИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫСЫН ЗЕРТТЕУ

Сиверс жусанының жапырағы мен сабағының анатомиялық құрылысы зерттелді. Зерттеу барысында шикізаттың диагностикалық көрсеткіштері болып оның пішіні мен негізгі жапырақ эпидермисінің орналасуы, Т-тәрізді трихом және эфирлі майлары бар жасушалар болып табылады.

Кілт сөздер: Сиверс жусаны, анатомиясы, микропрепараттар, шикізат, диагностикалық белгілер.

SUMMARY

G.T. Mmurzalieva, candidate of pharmaceutical sciences, Karagandy University “Bolashak”, Karagandy қ.,Қазақстан, pharmacia2011@mail.ru

M.Yu. Ishmuratova, candidate of biological sciences, Karagandy University “Bolashak”, Karagandy қ.,Қазақстан, margarita.ishmur@mail.ru

STUDY OF ANATOMICAL STRUCTURE OF *ARTEMISIA SIEVERSIANA* WILLD. (ASTERACEAE)

The anatomical structure of leaf and stem of *Artemisia sieversiana* is studied. The investigations are shown, that diagnostic signs of raw materials were forms and location of basic cell of leaf epidermis, T-shaped trachoma and essential oil glandular.

Ключевые слова: of leaf and stem of *Artemisia sieversiana*, the anatomical structure, raw material, diagnostic signs.

УДК 615.32 (574.5)

Г.А. Туребекова – к.п.н., и.о.доц. ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, gulya_t.a@mail.ru

А.К. Патсаев - д.х.н., проф. ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, Patsaev_anariya@mail.ru

Б.К. Махатов - д.фарм.н., профессор, ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан

К.Н. Дауренбеков – к.х.н., и.о.проф. ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЗОПНИКА ИВОЛИСТНОГО (*PHLOMIS SALICIFOLIA*), ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ

АННОТАЦИЯ

В народной медицине Востока Зопник иволистный применяется для лечения заболеваний кровеносной системы – повышенную артериальную гипертензию, плохую свертываемость крови, анемию, отеки сердечного происхождения, повышенную проницаемость сосудов, кашель, простудные заболевания, воспаление легких, туберкулез. Широкий спектр действия показывает перспективность и актуальность исследования данного растения.

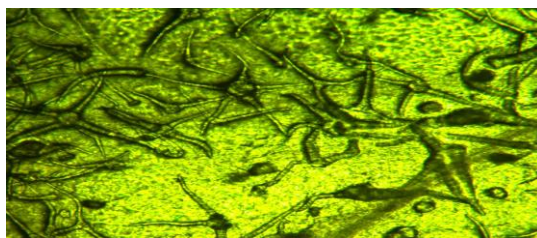
Ключевые слова: фармакогностическое, макроскопия, фитохимическое, Зопник, Южный Казахстан.

Южный Казахстан характеризуется богатейшим генофондом и уникальными запасами полезных растений, в первую очередь, дикорастущих видов, обладающих лекарственными свойствами, значительная часть которых перспективна для исследований химического состава и биологической активности метаболитов, представляющих собой наукоемкую и конкурентоспособную продукцию, пользующуюся возрастающим спросом на мировом рынке [1,2]. Активно развивающиеся во всем мире исследования в области химии природных соединений постоянно увеличивают число лекарственных видов. В связи с этим изыскание новых видов лекарственного растительного сырья, их внедрение в научную медицину и расширение сырьевой базы остается актуальной задачей. В большинстве случаев лекарственные средства растительного происхождения внедрены в научную медицину из растений, используемых в народной медицине. К числу широко применяемых в народе, но мало изученных в научной медицине растений относятся виды зопника. В научной медицине из видов зопника широко используются два вида, это - зопник клубненосный и зопник колючий [3,4].

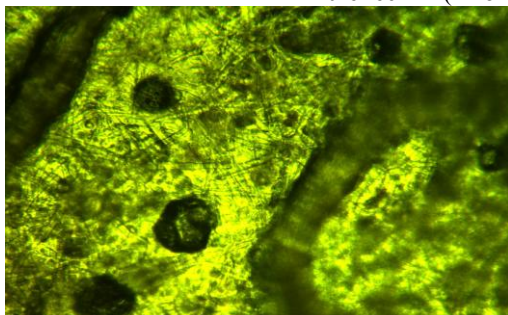
Цель: фармакогностическое исследование растения Зопника иволистного (*Phlomis salicifolia*), произрастающего в Южном Казахстане.

Методы и материалы: Для фармакогностического исследования проведен макроскопический, микроскопический анализ сырья, а также определен ее доброкачественность (влажность и зольность). Изучен химический состав основных групп БАВ зопника иволистного с помощью качественных реакций, проведена тонкослойная и колоночная хроматография, спектральные методы анализа (УФ-, ИК). Планируется провести ЯМР-спектроскопию и проверить на токсичность полученных экстрактов. Зопник иволистный (*Phlomis salicifolia*) – многолетнее растение из семейства Яснотковые, цветы лилово-розовые, собранные в мутовки в пазухах верхних листьев. Период цветения – июнь и июль, плод – темно-бурые орешки, поспевают в августе, произрастает в степи, долинах рек, склонах балок, светлых лесных полянах, кустарнике.

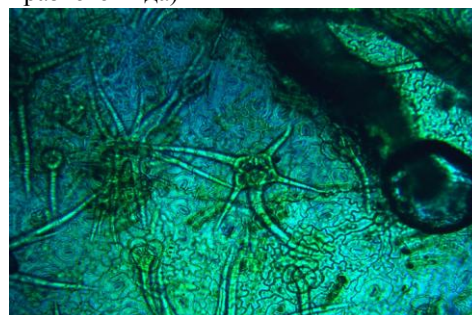
Результаты: Определены числовые показатели (влажность не более 5,84%; зола общая не более 4,2%) и морфолого-анатомические диагностические признаки надземной части данного растения по ГФ XI и по ГФ Казахстана. Определен запас сырья зопника иволистного в Южно-Казахстанской области и составлена карта его распространения. В надземной части зопника иволистного с помощью качественных анализов установлено содержание флавоноидов, сапонинов, полисахаридов, эфирных масел. Просмотр и фотографирование срезов частей растения (листья, лепестки, стебель) выполняли с помощью микроскопа «МЕИИ TECHNO» (увеличения 7x1,5x4,5; 7x1,5x8; 7x1,5x20; 7x1,5x40). Снимки обрабатывали на компьютере в программе «Adobe Photoshop 7,0»:



Лепестки (многокл. волоски разного вида)



Верхняя часть листа (Эфирномасличные волоски, железки, волоски) друзы)



Нижняя часть листа(простые многокл. устьица, стенки эпидермиса извилистые,

Результаты ИК-спектрального метода анализа отдельных фракций этилацетатного экстракта: отмечены полосы поглощения, характерные для гидроксильных ($3200-$, 3400см^{-1}) и

карбонильных (1670 см⁻¹) групп, ароматической системы (1615, 1580 и 1520 см⁻¹), метильных групп (3000-2800 см⁻¹), метиленовых групп (1400-1300 см⁻¹) и других полос поглощения.

Выводы: Определены основные районы распространения зопника иволлистного в Южном Казахстане и выявлен сырьевой потенциал. В результате изучения морфолого-анатомического строения установлены основные диагностические признаки сырья надземной части растения. Проведено фитохимическое изучение зопника иволлистного и выявлены основные группы биологически активных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лосева И.В. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование. – Учебно-методическое пособие. – Караганда. – 2008. – 110 с.
2. Мир лекарственных растений NSP: Иллюстрированный справочник / под ред. П.В. Дружинина, А.Ф. Новикова; сост. И. Турова. – М., 2010.
3. Круглая А.А. Полисахаридный состав растений рода зопник/ А.А.Круглая и др.// Фармация.- 2007. №6. - С. 10 - 11.
4. Ганиев А. К. , Пулатова Т. П. Сравнительное морфолого-анатомическое изучение двух видов зопника Узбекистана//Киме ва .фармация. -1993. -С. 11-13.

ТҮЙІН

Г.А. Төребекова – п.ғ.к., доц.м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, gulya_t.a@mail.ru

Ә.К. Патсаев - х.ғ.д., проф., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, Patsaev_anapiya@mail.ru

Б.Қ. Махатов - фарм.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Қ.Н. Дәуренбеков – х.ғ.к., проф.м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАНДА ӨСЕТІН PHLOMIS SALICIFOLIA ӨСІМДІГІН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Шығыс халық медицинасында *Phlomis salicifolia* өсімдігін қан тамырлары ауруларын емдеуге қолданады – жоғары артериалды гипертензия, қанның нашар қоюлануын, анемия, жөтел, суықтау ауруларын, өкпенің суықтауын, туберкулез. Кең спектрлі әсері берілген өсімдіктің зерттеуінің болашағы зор және тақырыпты өзекті екендігін көрсетеді.

Кілт сөздер: фармакогностикалық, макроскопия, фитохимиялық, Зопник, Оңтүстік Қазақстан.

RESUME

G.A. Turebecova – с.p.s., docent, South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Kazakhstan, gulya_t.a@mail.ru

A.K.Patsaev – d.c.s., prof., South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan Patsaev_anapiya@mail.ru

Makhatov B.K. - professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

K.N. Daurenbekov – с.c.s., prof., South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

PHARMACOGNOSTIC INVESTIGATION OF PHLOMIS SALICIFOLIA WHICH GROWS IN SOUTH KAZAKHSTAN

In folk medicine of East Phlomis Salicifolia is used to fight diseases of blood system – which rise the arterial pressure, anemia, cardiac arrest, cough, flu, inflammatory of lungs, tuberculosis. Wide spectrum of activity shows perspective and highly meaning of this investigation.

Key words: pharmacognostic, macroscopy, photochemical, Plomis, South Kazakhstan.

УДК 615.32.(574)

- Б.Р. Тасжанов** – научный сотрудник ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, tazhanov-91@mail.ru
А.К. Патсаев – профессор, ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, patsaev_anapia@mail.ru
Б.К. Махатов - д.фарм.н., профессор, ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан
К.Дж. Кучербаев – старший научный сотрудник, ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, kkjamal@mail.ru
Т.М. Сейлханов – к.х.н., Кокшетауский государственный университет, Лаборатория инженерного профиля ЯМР спектроскопии
Ж.А. Кадишаева - старший преподаватель, ЮКГФА, г.Шымкент, Республика Казахстан, Zhuzimk@mail.ru

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАСТЕНИЯ АСТРАГАЛА СИВЕРСА

АННОТАЦИЯ

Ранее нами сообщалось о результатах фармакогностического исследования растения Астрагала Сиверса (*Astragalus sieversianus* Pall), произрастающего в Южном Казахстане. В продолжение наших исследований вторичных метаболитов растений рода Астрагал нами выделено индивидуальное соединение 1 из бензольного экстракта надземной части растения Астрагал Сиверса. Для соединения 1 на основании спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C было установлено строение 4-(2,2,3- триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутановой кислоты. Данное соединение также было дополнительно выделено из другого вида растений рода Астрагал, Астрагала турчанинова.

Ключевые слова: *Astragalus sieversianus*, экстракция, тритерпеноиды, фитохимия

Введение. Астрагал представляет собой одно- или многолетнее травянистое растение семейства бобовых. Его основными формами являются травы, полукустарники, реже кустарники с многочисленными укороченными стеблями. Листья продолговатые, непарноперистые, состоят из 10-16 пар ланцетных листочков, как у акации. Корень астрагала многоглавый, его стержень плотный. Цветки собраны в колосовидное или головчатое соцветие, в котором насчитывается около десяти желтых, фиолетовых, белых, реже пестрых мотыльковых цветков. Астрагал начинает цвести в конце мая, плодится в июле. Плоды, как правило, круглой формы, заключены между двумя кожистыми створками, имеют прямое сходство с другими бобовыми культурами [1,2].

Астрагал – лечебные свойства: Экспериментально доказано, что вещества, входящие в астрагал, благоприятно сказываются на всех системах организма, замедляют процесс старения. Элитное лекарственное растение используют в народной медицине многие нации. Астрагал содержит важнейшие группы БАВ: полисахариды – играют роль иммуностимуляторов; органические кислоты – помогают процессу пищеварения, предотвращают развитие гнилостных процессов; флавоноиды – поглощают ультрафиолет и борются с раковыми заболеваниями; дубильные вещества, рутин – укрепляют стенки сосудов, очищают их, а также обладают бактерицидными свойствами; витамины С, Е; эфирные масла, обладающие противовоспалительным, седативным и антимикробным эффектами.

Астрагал оказывает тонизирующее, гипотензивное, успокаивающее, кровоостанавливающее, мочегонное, потогонное действия, расширяет сосуды, улучшая тем самым кровообращение.

Астрагал солодколистный применяют как слабительное и отхаркивающее средство; а также при дерматитах, скрофулезе, ЗППП и ревматизме. Астрагал – лекарственные формы. В качестве лечебного сырья используют все части астрагала. Корни выкапывают поздней осенью, хорошо промывают и сушат в проветриваемых помещениях. Траву, листья и цветки срезают в период цветения, сушат в измельченном виде.

Рецепты из астрагала: Настой для лечения гипертонической болезни и поддержания сердечно-сосудистого аппарата. Приготовление: на стакан (200 мл) крутого кипятка кладем 2 ст. ложки сухой травы, парим в водяной бане 10-15 мин., затем охлаждаем, процеживаем, доводим до 200 мл и принимаем по 2 ст. ложки 3 р/д. Курс лечения – 6 недель. Для лечения атеросклероза

сосудов целесообразно принимать настойку из астрагала шерстистоцветкового на основе 70-градусного спирта и травы (в соотношении 3:1). Прием курсами (десять дней приема чередуются с недельным отдыхом) по 30 капель 3 р/д до еды. Общеукрепляющий и кровоостанавливающий отвар: на стакан крутого кипятка добавляем 20 г травы, принимаем по 2 ложки три раза в день. Лечение запоров: 10 г сухого экстракта корней развести в стакане кипятка, настоять 15 минут, охладить. Использовать настой ректально - через клизму. Для укрепления иммунитета, седативного эффекта применять его внутрь: по 3 с. ложки два р/д в течение 4 недель. В качестве успокоительного такой отвар можно добавлять в ванну во время мытья. Астрагал – противопоказания:- индивидуальная непереносимость компонентов;- беременность (все trimestры) [3,5] ;

Ранее нами сообщалось о результатах фармакогностического исследования растения Астрагала Сиверса (*Astragalus sieversianus* Pall), произрастающего в Южном Казахстане. Исследования данного растения зарубежными учёными, показали перспективность данного растительного объекта как источника биологически активных веществ для создания лекарственных препаратов. Из данного растения в основном выделены тритерпеновые соединения циклоартанового ряда, которые обладают широким спектром биологического действия. Получены, перспективные результаты биологических исследований отдельных индивидуальных циклоартановых гликозидов, а также экстрактов содержащих сумму биологически активных веществ.

Нами проведены фармакогностические исследования данного растения, произрастающего в южном Казахстане. Предварительное исследование экстрактов надземной части данного растения показало наличие в нем различных биологически активных веществ. Для выделения биологически активных веществ нами получены спиртовой, хлороформный и бензольный экстракты. Колоночной хроматографией на силикагеле из бензольного экстракта выделено соединение 1. Строение соединения 1 установлено на основании спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии (Рисунок). Необходимо отметить, что данное соединение 1 выделено дополнительно из растения Астрагал турчанинова.

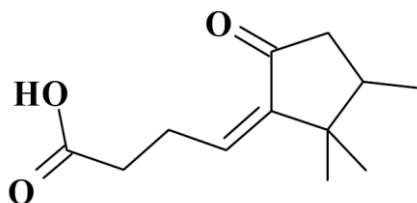


Рисунок - Химическое строение соединения 1

Вывод. Проведено исследование фитохимического состава и выделено одно индивидуальное соединение из бензольного экстракта надземной части астрагала Сиверса. На основании данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектров химическое строение выделенного соединения установлено, как 4-(2,2,3- триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутировой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологический активные вещества лекарственных растений МЗ РСФСР./ В.П. Георгиевский (и др.) Новосибирск: Наука, 1999. – 333с.
2. Лудченко А.А., Лудченко Я.А., Примак Т.А. Основы научных исследований: Учеб. пособие / Под ред. А.А. Лудченко. – 2-е изд., К.: О-во «Знания», КОО, 2001.
3. Анкудинов И.Г., Митрофанов А.М. Основы научных исследований: Учебное пособие. – СПб., СЗТУ, 2002. Степашкина К.Т. Астрагал и его применение в клинической практике. Киев: Госмедиздат, 1959.
4. Мамедова Р. П., Исаев М. И. Тритерпеноиды растений *Astragalus* // Химия природ. соедин. – 2004. – С. 257-293.
5. Муzychкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Качественный и количественный анализ основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. – Алматы, 2004. – 48с.

ТҮЙІН

Б.Р. Тасжанов – ғылыми қызметкер, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, taszhanov-91@mail.ru

А.К. Патсаев – х.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, patsaev_anapia@mail.ru

Б.Қ. Махатов - фарм.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы

К.Дж. Кучербаев – аға ғылыми қызметкер, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы, kkjamal@mail.ru

Т.М. Сейлханов – х.ғ.к., Көкшетау Мемлекеттік университеті, ЯМР спектроскопия инженерлік профилдегі лаборатория

Ж.А. Кадишаева - аға оқытушы, ОҚМФА, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы
Zhuzimk@mail.ru

АСТРАГАЛ СИВЕРС ӨСІМДІГІН ФИТОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Алдыңғы еңбектерімізде біздер Оңтүстік Қазақстанда өсетін Сиверс астрагалының фармакогностикалық зерттеу нәтижелерін көрсеткен едік. Астрагал туысының екінші метаболиттерін зерттеуді жалғастыра отырып, біздер сиверс астрагалы өсімдігінің жерүсті бөлігінің бензолды экстрактысынан жеке қосылыс 1 ретінде бөліп алдық. ЯМР ^1H және ^{13}C спектральды қорытындысынан 1-қосылыс үшін 4-(2,2,3- триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутан қышқылы құрылысы анықталды. Бұл қосылыс тағы астрагал туысының басқа түрінен, Астрагал турчаниновадан бөліп алынды.

Кілт сөздер: *Astragalus sieversianus*, экстракция, тритерпеноидтер, фитохимия.

RESUME

B.R. Tazhanov – scientific researcher, South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, taszhanov-91@mail.ru

A.K. Patsaev – doctor of chemical science, professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, patsaev_anapia@mail.ru

B.K.. Makhatov – doctor of pharmaceutical sciences, professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

K.Dzh. Kucherbaev – senior researcher, SKSPA, Shymkent, Republic of Kazakhstan, kkjamal@mail.ru

T.M. Tseyilkhanov - Kokshetau State university, Laboratory of Engineering profile of NMR spectroscopy

Z.A. Kadishaeva – lecturer, South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, RK, Zhuzimk@mail.ru

PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF *ASTRAGALUS SIEVERSIANUS* PALL.

Early we informed about pharmacognostical investigation results of *Astragalus sieversianus* Pall., growing in the South of Kazakhstan. Continuing our investigations of secondary metabolites of *Astragalus* plants we isolated one individual compound **1** from benzole extract of the above the ground part of *Astragalus sieversianus* Pall. By NMR spectral investigations the structure of the compound **1** were established as 4-(2,2,3- trimethyl-5-oxocyclopentiliden)-butiric acid. This compound additionally was isolated from another *Astragalus* specie - *Astragalus turczaninowii*.

Keywords: *Astragalus sieversianus*, *Astragalus turczaninowii*, extraction, triterpenoid, phytochemistry

УДК 615.322:543.2

Т.С. Серикбаева, ст.преподаватель, А.К. Патсаев, д.х.н., профессор, Б.К. Махатов,
д.фарм.н., профессор, Ж.С. Токсанбаева, к.фарм.н., и.о.профессора
Южно- Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Казахстан

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА АЗИАТСКОГО

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: Провести фитохимический анализ надземной части тысячелистника азиатского для выявления основных групп БАВ. Немаловажную часть исследований представляют работы по исследованию анатомо-морфологического строения лекарственных растений, поскольку они позволяют лучше понять протекающие физиологические процессы, определить места локализации действующих веществ, правильно провести идентификацию сырья, что особенно важно при подготовке нормативной документации. Изучить возможности использования надземной части этого растения в качестве лекарственного растительного сырья

Ключевые слова: тысячелистник азиатский, БАВ, применение, анализ, фитохимия.

На Земле произрастают сотни тысяч разнообразных растений. Обитают они повсюду: в степях, горах, пустынях, лесах и на болотах. Некоторые обладают превосходными лечебными свойствами. Растения в качестве лекарства используются человеком с давних времен. Благодаря их свойствам и начала развиваться народная медицина. На протяжении многих лет знания о свойствах определенных лекарственных растений хранились в памяти людей, забывались и снова восстанавливались, дополнялись новыми сведениями. Среди многочисленных лекарственных средств и препаратов из растений все большее значение приобретают препараты эфирных масел, что объясняется очень широким спектром их терапевтического действия. Одним из них является тысячелистник азиатский, который широко применялся в народной медицине разных стран.

Таблица 1 - Тысячелистник азиатский в народной медицине разных стран.

В тибетской медицине	При заболевании органов пищеварения, интоксикации, тормозит развитие опухолей, внутренних абсцессов, проявляет лечебный эффект при сибирской язве.
В монгольской медицине	как мочегонное, противоопухолевое, ранозаживляющее средство.
На Дальнем Востоке У нанайцев	при подагре как гемостатическое, ранозаживляющее, болеутоляющее средство.
В башкирской народной медицине	включают в сбор для лечения онкологических заболеваний; настой при лейкозах, для выведения радионуклидов; при осложненных гастритах, при эрозивном антральном гастрите, язве 12-перстной кишки, осложненной гипофункцией поджелудочной железы и печени, при спазмах желудка, при запущенных трещинах прямой кишки. Чай из листьев пьют для лечения геморроя, прикладывают препараты растения при ревматизме, фурункулезе, кожных заболеваниях. При псориазе назначают лечебные ванны из травы тысячелистника; сок пьют при тромбозах и варикозном расширении вен.
Мексиканские индейцы и их врачи-шаманы	при заболеваниях нервной системы, печени
В других южноамериканских индейских племенах	при простуде и кашле
В иудейской народной медицине	для лечения сахарного диабета
В Иране <i>Achillea talagonica</i>	при горячке, дерматитах, астме, заболеваниях печени.
В народной медицине Латвии	составная часть повседневной диеты, которая обеспечивает

долголетие.
В эксперименте обладают противовоспалительными свойствами, оказывает противовоспалительное действие.

В настоящее время тысячелистник азиатский выделен в самостоятельный вид (Сергиевская, 1949; Цвелев, 1997; Шауло, 1997). Рассматривается как перспективный источник физиологически активных веществ, среди которых наиболее значимы антоцианидины и сесквитерпеновые лактоны - азулены, обладающие противовоспалительной, противоаллергической и антибактериальной активностью (Мексанова, Жамагонова, 1979; Ulubelen et al, 1990; Калинин. 1977; Калинин и др., 1989; Калинин и др., 2000; Юсубов и др., 2000). Хамазулены ингибируют синтез лейкотриенов и усиливают антиоксидантные эффекты различных физиологически активных соединений (Glasl et al., 2001). Антоцианидины укрепляют стенки кровеносных сосудов и препятствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний (Zhang et al., 2002).

Материалы и методы. Проведенный фитохимический анализ на материале, собранном в Южно Казахстанской области, село Машат показал, что в траве содержатся дубильные вещества, алкалоиды, каротин, витамин С, флавоноиды, эфирные масла, витамин К.

При исследовании анатомо-морфологического строения обнаружены:

1. Макроскопический анализ (определение внешних признаков). Стебли прямые, 20-50 см высотой. Листья прикорневые черешковые, 10-20 см длиной и 1-2 см шириной, стеблевые листья более мелкие - до 5 см длиной, сидячие, в очертании, как и прикорневые, ланцетные или линейные, более или менее опушенные, дважды-трижды перисторассеченные. Дольки мелкие, нитевидно-линейные, острые. Цветки собраны в мелкие корзинки, которые в свою очередь образуют густые щитки на верхушках стеблей. Краевые цветки в корзинке язычковые, их 5, белые, пестичные; срединные - трубчатые, обоополье. Подземные органы представлены тонким, ползучим корневищем, дающим стебли и пучки листьев. Плоды плоские продолговатые серебристо-серые семянки. Запах слабый, ароматный. Вкус пряный, горьковатый

2. Микроскопический анализ. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса, несколько вытянутые по длине сегмента листа, эпидермис с нижней стороны отличается более мелкими клетками и извилистыми стенками. Устьица с обеих сторон листа, в основном на нижней, окружены 3-5 клетками эпидермиса (аномоцитный тип). На обеих сторонах листа, особенно на нижней, встречаются многочисленные волоски и эфирномасличные железки. Железки состоят из выделительных клеток, расположенных в 2 ряда и 4 яруса. Волоски простые, в основании имеют короткие клетки с тонкими стенками, конечная клетка волоска длинная, слегка извилистая, с толстой стенкой и узкой нитевидной полостью.

Выделение суммы биологически активных веществ. Измельченное сухое сырье экстрагировали бензолом. Выход экстракта из травы составляет 20 %, из цветка 15%.

Таблица 2 – Подбор экстрагентов тысячелистника.

№	Измельченное сырье	Сухое сырье, (в гр)	Растворитель, (в мл)	Полученный экстракт (в гр)
1	Трава	157,3	бензол	32,6
2	Цветки	133,4	бензол	20,3

ВЫВОДЫ.

Полученные результаты исследований позволят расширить сведения о химическом составе тысячелистника азиатского. Результаты фармакогностических исследований дают возможность идентификации сырья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асеева Т.А., Блинова К.Ф., Яковлев Р.П. Лекарственные растения тибетской медицины. - Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1985. -160 с.
2. Вичканова С.А., Макарова Л.В., Рубинчик М.А., Адгина В.В. К вопросу об изучении антимикробных свойств эфирных масел //Сб. науч. тр. ВИЛР.

3. Гатанова В.Ц. Некоторые данные по фитохимическому анализу тысячелистника азиатского //Биохимические и технологические процессы в пищевой промышленности. - 1978. -Вып. 2. -С. 147-149.
4. Калинкина Г.И., Дембицкий А.Д., Березовская Т.П. Химический состав эфирных масел некоторых видов тысячелистника флоры Сибири //Химия растительного сырья. -2000. №3. -С. 13-18.
5. Калинкина Г.И., Слипченко Н.М., Таран Д.Д., Хоружая Г.Г. О возможности комплексного использования *Achillea asiatica* Serg. как лекарственного растения //Растит, ресурсы. -1989. -Т. -№25 -Вып. 1. -С. 7478. .
6. Мексанова Л.А., Жамагонова Н.Ж. Некоторые данные об использовании тысячелистника азиатского //Экспериментальные исследования биологически активных веществ лекарственных препаратов растительного и минерального происхождения. -Улан-Удэ, 1979. -С. 28-31.

ТҮЙІН

Т.С. Серикбаева, аға оқытушысы, **А.К. Патсаев**, х.ғ.д., профессор, **Махатов Б.Қ.**, фарм.ғ.д., профессор, **Ж.С. Токсанбаева**, профессор м.а., фарм.ғ.к.
Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент, Қазақстан

АЗИАТТЫҚ МЫҢЖАПЫРАҚТЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРЫ

Зерттеу мақсаты: негізгі ББЗ –дың тобын анықтау үшін азиаттық мыңжапырақтың жер үсті бөлігіне фитохимиялық зерттеу жүргізу. Зерттеудің маңыздылығы жоғары бөлігінің бірі дәрілік өсімдіктің анатомия-морфологиялық құрылысын зерттеу болып келеді, өйткені бұл нормативтік құжат дайындауда ерекше орын алатын физиологиялық үдерістің жүруін түсінуге, әсер етуші заттардың таралу орнын анықтауға, шикізатқа дұрыс идентификация беруге мүмкіншілік береді. Осы өсімдіктің жер үсті бөлігін дәрілік өсімдік шикізаты ретінде пайдалану мүмкіншілігін анықтау.

Кілт сөздер: азиаттық мыңжапырақ, ББЗ, қолданылуы, талдау, фитохимия.

SUMMARY

Serikbayeva T.S., head teacher, **Patsaev A.K.**, d.c.s., professor, **Makhatov B.K.**, doctor pharmaceutical sciences, professor, **Toxanbayeva Z.S.**, candidat pharm.scienc., ass.professor
South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Kazakhstan

BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES OF MILLEFOLIUM AZIATICA

Aim of research: Carry phytochemical analysis to arial part of plant *Millefolium Aziatica* for determination main group of BAS. Main part of investigation shows the work on research anatomic-morphological structure of medical plants, they may to understand physiological process in action, to determine place of localization active substances, carry correctly the identification of plant raw materials especially it is need in preparation of normatical documents. To study possibilities of usage arial part of this plant as a medical raw plant.

Key words: *Millefolium Aziatica*, BAS, application, analysis, phytochemistry

УДК 615.32 (574.5)

Ж.С.Токсанбаева, к.фарм.н., и.о.профессора, toksanbaeva_zhanat@mail.ru, Б.К.Махатов,
д.фарм.н., профессор, Т.С.Серикбаева, ст.преп., С.К.Сейдалиева, преп.
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика
Казахстан

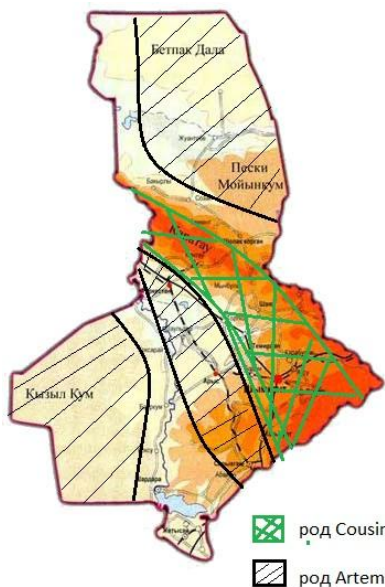
ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАСТЕНИЙ РОДОВ COUSINIA И ARTEMISIA

АННОТАЦИЯ

В статье приведены данные о родах Cousinia и Artemisia, базирующиеся на особенностях распространения их в Южном Казахстане.

Ключевые слова: кузиния, полынь, Астровые, ландшафтно-климатические зоны, олигоцен, фриганоиды.

Южно-Казахстанская область обладает различными ландшафтно-климатическими зонами:



от пустынь до высокогорий, каждая из которых отличается своеобразным комплексом видов растений. Особый интерес представляют горные территории области, характеризующиеся богатством видового разнообразия. Только в пределах ЮКО, особенно в горных районах, сохранились места обитания многих эндемичных, реликтовых, редких и ценных видов растений. Одними из таких ценных являются растения, относящиеся к семейству Астровые, а именно рода Кузиния и Полынь.

Астровые, или Сложноцветные, - семейство, занимающее второе место по численности растений (10% от всей мировой растительности), и распространенное на всех континентах, кроме Антарктики. Растения из этого семейства широко используются во всех сферах деятельности: 1) в качестве продуктов питания для человека и корма для животных; 2) как источник сырья для промышленности и хозяйственной деятельности человека; 3) в декоративном озеленении;

Рисунок - О распространении различных видов в Южно-Казахстанской области.

4) в охране и улучшении окружающей среды; 5) как лекарственные средства и сырье для получения медицинских препаратов.

В данной работе мы говорим о двух родах, представляющих глубокий интерес с точки зрения перспективных для медицины лекарственных растений.

Род **Artemisia** – один из самых древних родов растительного мира. Палеоботанические исследования показывают, что история полыней Средней Азии начинается с олигоцена, в отложениях которого обнаружены пыльцевые зерна полыни. Они были найдены вместе с остатками деревьев и кустарников, поэтому можно предполагать, что виды полыни входили в состав подлеска третичного леса или другой мезофильной формации. Род Artemisia был упомянут К.Линнеем в его работе («Genera plantarum» (1753) где он приводит всего 19 видов полыней. Видовой состав полыней значительно пополнил и Я.Стехман (1775), М.Ламарк (1789), К.Вильденов (1800).

Первая монография по полыням принадлежит русскому ботанику В.Бессеру. С 1829 по 1845 гг. одна за другой появляются его работы по роду Artemisia, которые он печатает в журнале «Bulletin de Société Imperiale des Naturalistes de Moscou». Впервые филогению рода Artemisia пытаются дать американские ученые Г.Холл и Ф.Клементе. Для A. vulgaris они указывали более

90 разновидностей и форм.

Примерно такого же взгляда на объем вида придерживался итальянский монограф рода *Artemisia* Р.Памианини. Большое значение для систематики и филогении рода *Artemisia* имели работы И.М.Крашенинникова. После И.М. Крашенинникова довольно долго и основательно занимался полынями Евразии П.П.Поляков, автор обработки рода *Artemisia* для «Флоры СССР», т. XXVII (1961).

Полынь белоземельная (*Artemisia terrae-albae*), полынь туранская (*Artemisia turanica*) и лессинговидная (*Artemisia sublessingiana*) доминанты растительных ассоциаций, произрастающих на каменистых обнажениях и солонцеватых суглинистых почвах на крайнем севере Южно-Казахстанской области, на структурном плато пустыни Бетпак-Дала. Виды *Artemisia terrae-albae*, *A. scoraria*, *A. santolina* встречаются на разбитых песках песчаного массива Муюнкумов по левобережью реки Шу, а также на суглинистых и супесчаных почвах предгорий Каратау (Джунгаро-Северотуранская провинция) и Западного Тянь-Шаня (Южнотуранская провинция). *Artemisia scoraria* произрастает на участках неумеренного выпаса правобережья бассейна р. Сыр-Дарьи между Каратау и Западным Тянь-Шанем, образуя полынно-эфемерово-эфемероидные саванноиды или полусаванны. *Artemisia dracunculoides* преобладает во флористическом составе ущелий Каратау и Западного Тянь-Шаня.

Цитварная полынь (*Artemisia sina*) обитает на плоской равнине Акдалинского массива в бассейне р. Арысь.

Род *Cousinia* представлен в сообществах саванной степи значительно однообразнее, чем в сообществах нагорных ксерофитов. Наиболее характерны в них два цикла близких кузиний, группирующихся вокруг *C. Dolicholepis* и *C. Decurrens*. Оба цикла распространены широко от гор Заилийского Алатау на юг до Алайского хребта. Это *C. dolicholepis*, *C. scabrata*, *C. Minkwitziae* (Таласский и Ташкентский Алатау), *C. vicaria*, (Таласский и Ташкентский Алатау), *C. Angreni* (долина р. Ангрэн), *C. Amblygens* Моголтау — из цикла *Dolicholepides*; *C. pungens* (Алайский хр.), *C. polycephala* (Тянь-Шань и Памиро-Алай), *C. finitima* (Зеравшанский хребет), *C. Decurrens* (Афганистан), *C. Resinosa* (Западный Тянь-Шань и Памиро-Алай), *C. Spiridonovu* (Голодная степь), *C. horridula* (Туркестанский хребет) (Каратау и Таласский Алатау) из цикла *Decurrentes*. С эколого-географической стороны оба цикла кузиний имеют одну основу в виде лессовых предгорий в области распространения саванных степей. Отдельные виды, такие как кузиния крупнолистная (*Cousinia grandifolia*) обладают большей засухоустойчивостью, встречаясь на подгорных равнинах или на каменистых склонах предгорий.

Из других кузиний там встречаются единичные представители различных естественных подразделений рода, приспособившиеся к режиму лессовых предгорий.

Кузиния Сыр-Дарьинская (*Cousinia syrdariensis*) занимает обширные площади в южной половине ЮКО, в географических вариантах предгорий Каратау (Джунгаро-Северотуранская провинция) и Западного Тянь-Шаня (Южнотуранская провинция). Виды кузиний: *Cousinia microcapra*, *C. Alberti*, *C. Umbrosa*, *C. Minkwitziae* образуют сообщества во втором ярусе горных разнотравно-крупно-злаковых полусаванн. Кузиния теневая (*Cousinia umbrosa*) произрастает в ущельях Каратау и Западного Тянь-Шаня.

На северном макро-склоне Каратау степи образуют несколько подполюсов. Самые низкие уровни гор занимают эфемерово-эфемероидной синузии, большинство видов которой представлено в пустынях и полусаваннах, в состав которых входят *Cousinia mollis*, *C. Pseudomollis*.

Представитель фриганоидов кузиния мынжилкенская (*Cousinia mindshelkensis*), занесенная в Красную книгу Казахстана, распространена в Каратау. Другие фриганоиды, такие как кузиния Бонвало и дернистая – *Cousinia bonvalotii*, *C. caespitosa* произрастают и в субальпийском поясе.

Выводы. Представленные данные о распространении различных видов (рис.1), освещенных в статье родов, помогут в грамотной организации заготовок этих растений, которые могут послужить источником для получения биологически активных веществ и разработке на их основе лекарственных средств широкого спектра действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кукунов М.К. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. – Алматы, Гылым, 1994. – 165 с.

2. Коровин Е.П. Растительность Средней Азии и Южного Казахстана. – Ташкент, 1961.- 452 с.
3. Токсанбаева Ж.С., Патсаев А.К., Сейдалиева С.К. Лекарственное ресурсоведение. – Уч.пособие.
– Шымкент, 2014. – 104 с.

ТҮЙІН

Ж.С.Токсанбаева, фарм.ғ.к., профессор м.а., **Б.К.Махатов**, фарм.ғ.к.,проф., **Т.С.Серікбаева**, аға оқыт., **С.К.Сейдалиева**, оқыт.

Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы,
e-mail: toksanbaeva_zhanat@mail.ru

COUSINIA ЖӘНЕ ARTEMISIA ТУЫСТАРЫНА ЖАТАТЫН ӨСІМДІКТЕРДІҢ ТАРАЛУЫНЫҢ ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Мақалада Оңтүстік Қазақстан аймағында таралуының ерекшелеріне сүйене отырып, жусан және кузиния туысына жататын өсімдіктер туралы мәліметтер берілген.

Кілт сөздер: Кузиния, Жусан, Астрагүлділер, ландшафттық-климаттық аймақтар, олигоцен, фриганоидтар.

SUMMARY

Zh. S. Toxanbayeva, candidate of pharmaceutical sciences, ass.professor, **B.K. Makhatov**, doctor of pharmaceutical sciences, professor, **T.S. Serikbayeva**, senior lecturer, **S.K. Seidaliyeva**, teacher South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan toksanbaeva_zhanat@mail.ru

ECOLOGICAL FEATURES OF PLANT PROPAGATION OF GENERA COUSINIA AND ARTEMISIA

The article presents data on genera Cousinia and Artemisia, based on the peculiarities of the propagation them in southern Kazakhstan.

Key words: Cousinia, Artemisia, Asteraceae, landscape-climatic zones, the Oligocene, phryganoid.

УДК: 615.322:547(574.5)

Бухарбаева А.Е., ст. преподаватель, **Патсаев А.К.**, д.х.н., профессор, **Махатов Б.К.**, д.фарм.н., профессор, **Сейлханов Т.М.**, к.х.н., Кокшетауский государственный университет, **Кучербаев К.Дж.**, к.х.н., **Анес А.Т.**, студент III курса

Южно- Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г.Шымкент, Казахстан

ВЫДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИТЕРПЕНОИДОВ ИЗ РАСТЕНИЯ ASTRAGALUS ALOPECIAS PALL. ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ

АННОТАЦИЯ

В статье приводятся данные о выделенных индивидуальных веществах из Астрагала лисовидного. Сравнительным анализом ИК – спектров, ¹H и ¹³C ЯМР спектров установлено, что выделенные вещества являются, циклоунифолиозидом А, 3-О-β-D-глюкопиранозидом β-ситостерина и 3-О-β-D-глюкопиранозидом олеаноловой кислоты.

Ключевые слова: ИК – спектры, ¹H и ¹³C ЯМР спектры, тритерпеноиды, циклоартан, олеаноловая кислота

Цель исследования: выделение вторичных метаболитов астрагала лисовидного.

Материалы и методы.

Растение *Astragalus alopecias* Pall. собрано в мае 2013 года в Арысском районе с. Кожатогай Южно-Казахстанской области в научно - исследовательском объекте «Бактыюлен» «Юго-Западного научно-исследовательского института животноводство и растениеводства». Для изучения использовали надземную часть этого растения. Высушенная и измельчённая надземная часть растения (223,74г) была экстрагирована этиловым спиртом. Полученный экстракт сгущали отгонкой спиртов на роторном испарителе и к сгущённому остатку добавили двойной объём воды. Остатки спиртов дополнительно отгоняли на роторном испарителе. Получен 25,74 г этанольного экстракта. Для дальнейшего выделения индивидуальных соединений этанольный экстракт надземной части подвергли колоночной хроматографии на силикагеле элюированием системами 1 и 2.

Результаты и обсуждение. Циклоунифолиозид А (1) (Рис.1), $C_{40}H_{66}O_{12}$. В ИК-спектре соединения (1) имеются полосы поглощения, характерные для гидроксильных, метиленовых и сложноэфирных групп при 3435, 3050, 1734 и 1251 cm^{-1} соответственно. В спектре 1H ЯМР рассматриваемого соединения в области сильного поля 0,21; 0,57 м.д. резонируют протоны метиленовой группы циклопропанового кольца в виде синглетов. В диапазоне 0,72-1,31 м.д. наблюдаются трехпротонные сигналы семи метильных групп. Таким образом, можно предположить, что соединение относится к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

Наличие в 1H и ^{13}C ЯМР спектрах сигналов одного аномерного протона ($\delta(^1H) = 4,17$ м.д.) и одного аномерного атома углерода ($\delta(^{13}C) = 106,27$ м.д.), говорит о том, что соединение 1 является монозидом. В соединении 1 присутствуют две ацетильные группы, о чём свидетельствуют два трехпротонных синглета, химические сдвиги которых 2,45 и 3,10 м.д., и сигналы соответствующих атомов углерода при 25,76; 25,09 м.д. в спектрах 1H и ^{13}C ЯМР. В гликозиде 1 атом С-3 претерпел эффект гликозилирования и резонирует при 87,48 м.д. Это даёт возможность утверждать, что остаток D-глюкозы присоединён к генину через гидроксил при С-3. Сравнительный анализ показало, идентичность спектральных данных гликозида 1 с таковыми, циклоунифолиозида А, имеющего строение 3-O- β -D-глюкопиранозид 6,16-ди-O-ацетил-24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,24,25-пентаола [1]. Данное соединение было выделено ранее из растения *Astragalus unifoliolatus* Bunge.

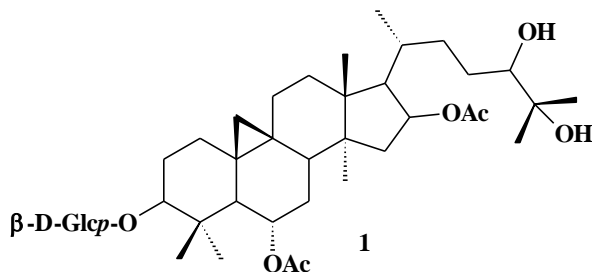


Рисунок 1 - Строение циклоунифолиозида А

3-O- β -D-Глюкопиранозид β -ситостерина (2) (Рис. 2) $C_{35}H_{60}O_6$. Наличие в спектрах 1H и ^{13}C ЯМР сигнала одного аномерного атома водорода (5,40 м.д.) и соответствующего углерода (101,49 м.д.) говорит о том, что соединение 2 является монозидом. В спектре ЯМР ^{13}C гликозида 2 содержится 29 различных сигналов относящихся генинной части.

Кислотным гидролизом соединения в гидролизате БХ обнаружили D-глюкозу.

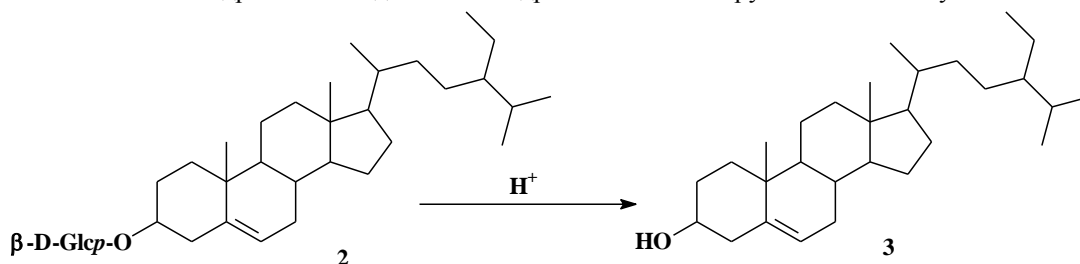


Рисунок 2 - Кислотный гидролиз 3-O- β -D-Глюкопиранозида β -ситостерина

Сравнительный анализ спектров ^1H и ^{13}C ЯМР литературными данными показал, что генином является β -ситостерин (3). Углеродные атомы C-5 и C-6 при двойная связи резонируют в спектрах ЯМР ^{13}C при 141.2 и 122.08 м.д. соответственно. Метильные группы CH_3 -26 и CH_3 -27 присоединенные к боковой цепи агликона в положении C-25 в спектре ^1H ЯМР резонируют при 1.03 и 1.02 м.д. Метильная группа CH_3 -29 в спектре ^1H ЯМР резонирует при 1.00 м.д. В спектре ^1H ЯМР имеется сигнал метильной группы CH_3 -21 при 1.02 м.д. В слабом поле в области 3.39 – 3.80 м.д. резонируют сигналы протонов углеводной части. Аномерный атом Н в спектре ^1H ЯМР углеводной части резонирует при 5.40 м.д.

В спектре ^1H ЯМР соединения 2 атом водорода в положении C-3 претерпел эффект гликозилирования и резонирует при 3.92 м.д.

Таким образом, сравнительным анализом спектральных данных ^1H и ^{13}C -ЯМР спектров установлено, что соединение 2 является 3-О- β -D-глюкопиранозидом β -ситостерина [2].

3-О- β -D-Глюкопиранозид олеаноловой кислоты (4) (Рис. 3). $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_8$, [3].

В ИК-спектре соединения 4 имеются полосы поглощения характерные для гидроксильной и свободной карбоксильной групп соответственно при 3447 и 1699 cm^{-1} .

В спектре ^1H ЯМР соединения 4 в области сильного поля находятся сигналы семи метильных групп, резонирующих при 0.98; 0.99; 1.02; 1.01; 1.13; 1.03 и 1.04 м.д., а также сигнал от протона при двойной связи, в слабом поле при 5.40 м.д. Структура соединения 4 окончательно подтверждена с помощью ^1H , ^{13}C ЯМР и двумерных спектров (COSY, TOCSY). В спектре ^{13}C ЯМР углеродные атомы двойной связи C-12 и C-13 резонируют в слабом поле при 123.68 и 145.26 м.д.

Анализ спектральных данных ^1H и ^{13}C ЯМР соединения 4 показал наличие в нём сигналов одного аномерного протона и углеродного атома, которые резонируют при 5.40 и 103.22 м.д.

Кислотным гидролизом установлена природа углеводной части. Бумажной хроматографией в гидролизате обнаружена D-глюкоза.

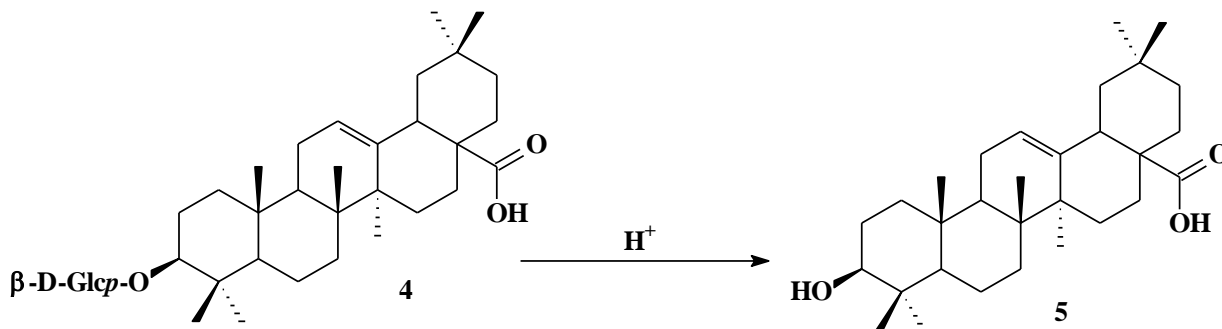


Рисунок 3 - Кислотный гидролиз 3-О- β -D-глюкопиранозида олеаноловой кислоты

В спектре ^1H и ^{13}C ЯМР атом водорода H-3 и углеродный атом C-3 агликонной части гликозида претерпел эффект гликолизирования и резонируют при 3.44 и 88.57 м.д. соответственно. Это указывает на то, что остаток D-глюкозы присоединён к генину через ОН при C-3. Спектральные данные ^1H и ^{13}C ЯМР генинной части соединения 4 имеют характерные для тритерпеноида олеананового ряда сигналы.

Сравнительный анализ значений химических сдвигов с литературными данными показало что генином гликозида 4 является олеаноловая кислота (5). Таким образом, установлено, что выделенное из растения *Astragalus alopecias* соединение 4 является 3-О- β -D-глюкопиранозидом олеаноловой кислоты.

ВЫВОДЫ:

Показано, что надземная часть растения Астрагала лисовидного является источником тритерпеновых соединений. Из надземной части растения выделены три соединения тритерпеновой природы.

1. Выделено и идентифицировано на основании спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C тритерпеновое соединение циклоартанового ряда, циклоунифолиозид А, имеющее строение 3-О- β -D-глюкопиранозид 6,16-ди-О-ацетил-24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,24,25-пентаола.

2. Выделено и идентифицировано на основании спектральных данных и химического превращения, тритерпеновое соединение, гликозидной природы имеющее строение 3-О-β-D-глюкопиранозид β-ситостерина.
3. Выделено и идентифицировано на основании спектральных данных и химического превращения, тритерпеновый гликозид, имеющее строение 3-О-β-D-глюкопиранозид олеаноловой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучербаев К.Дж., Утениязов К.К., Качала В.В., Саатов З., Шашков А.С. Тритерпеновые гликозиды растений рода *Astragalus*. Строение циклоунифолиозида А из *Astragalus unifoliolatus* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2002. – № 2. – С. 146-148.
2. Bukharbayeva A.E., Anes A.T., Kucherbaev K.J., Patsaev A.K. Triterpenoids from *Astragalus alopecias* of South Kazakhstan Flora // Українська науково-практична конференція “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”. 24-25 квітня 2014 р., - Харків, 102с.
3. Бухарбаева А.Е., Кучербаев К.Дж., Патсаев А.К., Анес А.Т., Сырманова Н.Р. Фитохимическое исследование и определение доброкачественности растения *Astragalus alopecias* флоры Южного Казахстана // «Пути успешного достижения решений проблем естественно– гуманитарного образования и науки в период интенсивного развития Казахстана» 15-16 мая 2014 г. Туркестан , 2014

ТҮЙІН

Бухарбаева А.Е., аға оқытушы, **Патсаев А.К.**, х.ғ.д., профессор, **Махатов Б.Қ.**, фарм.ғ.д., профессор, **Сейлханов Т.М.**, х.ғ.к., Көкшетау мемлекеттік университеті, **Кучербаев К.Дж.**, х.ғ.к., аға ғ.к., **Әнес А.Т.**, III курс студенті

Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАНДА ӨСЕТІН *Astragalus alopecias* Pall. ӨСІМДІГІНЕН БӨЛІНІП АЛЫНҒАН ТРИТЕРПЕНОИДТАР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ СИПАТТАМАЛАРЫ

Мақалада Түлкіше астрагалынан бөлініп алынған жеке заттар туралы мәлімет берілген. ИҚ, 1H және 13C ЯМР спектрлерін салыстырып бөлініп алынған заттардың құрылысы анықталды. Бөлінген заттардың химиялық өзгерулері берілген. Бөлініп алынған заттар: Циклоунифолиозид А –циклоартан қатарының тритерпеноидтарына, β-ситостериннің 3-О-β-D-Глюкопиранозиді – ланостан қатарының тритерпеноидтарына, олеанол қышқылының 3-О-β-D-Глюкопиранозиді–олеанан қатарының тритерпеноидтарына жатады.

Кілт сөздер: ИҚ – спектр, 1H және 13C ЯМР спектрлер, тритерпеноидтар, циклоартан, олеанол қышқылы.

SUMMARY

Bukharbayeva A.E. - teacher, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan

Patsaev A.K. - professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan

Makhatov B.K. - professor, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan

Tseyilkhanov T.M. - Kokshetau State university, Kokshetau c., Kazakhstan

Kucherbaev K.Dzh. – senior researcher, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan

Anes A.T. – student of III year, South-Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan

ISOLATION AND CHARACTERISATION OF TRITERPENOIDS FROM *ASTRAGALUS ALOPECIAS* PALL. GROWING IN THE SOUTH OF KAZAKHSTAN

The data about of isolated from *astragalus alopecias* individual substances are given in the article. By comparison of IR-, 1H and 13C NMR spectra it was established that the isolated substances are cyclounifolioside A, 3-O-β-D-glucopyranoside of β-sitosterine and 3-O-β-D-glucopyranoside of oleanolic acid.

Key words: IR – spectra, 1H and 13C NMR spectra, triterpenoids, cycloartane, oleanolic acid

ӘОК: 613-281.873.21

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru
А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru
Р.К. Пернебекова – б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhmat_71@mail.ru
Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

ФОСФОРДЫҢ УЫТТЫ ӘСЕРІНЕН ЖАНУАРЛАРДЫҢ ТІРШІЛІГІН САҚТАП ҚАЛУЫНЫҢ, ӨМІР СҮРУІНІҢ ОРТАША ҰЗАҚТЫҒЫНЫҢ ЖӘНЕ ӨЛІМГЕ ӘКЕЛЕТІН ОРТАША ДОЗАСЫНЫҢ КСЕНОБИОТИККЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ЖАҒДАЙЫ

ТҮЙІН

Жұмыстың мақсаты. Фосфордың уытты әсерінен жануарлардың тіршілігін сақтап қалуының, өмір сүруінің орташа ұзақтығының және өлімге әкелетін орташа дозасының ксенобиотикке сезімталдығына байланысты жағдайын бағалау.

Қорытынды. Сары фосфордың сулы қалқымасының орташа өлтіру дозасын (DL_{50} -31,1 мг/кг) іш қуысына енгізгенде тәжірибелік жануарлардың орташа өмір сүру уақыты «төзімді» тобында «жалпы», «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63,4%-ға, 82,5%-ға және 37,8%-ға ұзарды. Сары фосфордың сулы қал қымасының орташа өлімге әкелетін дозасы (DL_{50}) «төзімді» тобында «жалпы», «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63%-ға, 83%-ға және 313%-ға жоғарылады.

Кілт сөздер: фосфор, ксенобиотик, сезімталдық.

Кіріспе. Белгілі бір себеп-шарттар организмге әсер еткенде, оның жауабы негізінен жекеленген сезімталдығына байланысты болады. Тәжірибелік жануарлардың ұлпаларында ауыртпалық (стресс) әсердің нәтижесінде «төзімді» топтарда тек қана қайта әсерленген үрдістер орын алса, ал ауыртпалық әсерге төзімсіз жануарлардың ұлпаларында құрылымдық бүліністік өзгерістер (жасушаішілік ыдырау) орын алды.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Ақ тышқандар мен ақ егеуқұйрықтарды қолданып фосфорға сезімталдығына байланысты сары фосфордың 1% сулы қалқымасының өлімге әкелетін орташа дозасын (DL_{50}) Софьина З.П. және әріптестердің [1,2,3,4] әдісімен анықтадық. Өлімге әкелетін орташа дозасының деңгейін есептеу үшін (DL_{50}) пробит-анализ [1,2,3,4] әдісін қолдандық. Ал егеуқұйрықтарға фосфордың 1% сулы қалқымасының орташа уытты дозасын (15 мг/кг) іш қуысына бір рет енгізіп, олардың орташа өмір сүру уақытын зерттедік.

Тәжірибе барысында жануарлардың жағдайы өте мұқият байқауға алынды: дене салмағын бағалау, түк жабының жағдайы, қимыл белсенділігі, тағам және сұйықтықты пайдалану қабілеті, нәжіс жағдайы және т.б.

Зерттеу нәтижелері. Егеуқұйрықтардың фосфорға «төзімді» тобы бақылаудың барлық кезеңінде белсенді, қимылдары ширақ болып қала берді, тәбеттері жақсы және зерттеудің 30-ы тәулігінде 25-30 граммнан салмақ қосты. Түк жабыны таза және тегіс болып қалды. Бұл топтағы егеуқұйрықтардың өлімі 30 тәуліктің ішінде 1,67% -ға тең болды.

Фосфорға «сезімтал» жануарлар ксенобиотикті енгізген соң 2 сағаттан кейін тынышталып, қимыл әрекеттері төмендеп, тамақтан бас тартқаны байқалды. Алғашқы 1-ші тәулікте жануарлар тынышталып, қимылдары азайды, бірақ 3-ші тәуліктен бастап олардың қимыл-әрекеттері жоғарылап, тәжірибенің аяғына дейін сақталынды. Фосформен жіті уыттанған тәжірибелік жануарларда 3-ші тәуліктен кейін 25%-ында диспепсиялық құбылыстар байқалып, 4-ші тәулікте жоғалды. 6-7 тәулікте дене салмағы 15-20г төмендеді. Одан кейін дене салмағы біртіндеп өсе бастады, 14-ші тәулікте тірі қалған егеуқұйрықтардың салмағы қайта қалпына келе бастады. Түктері ұйпаланған, бірақ таза болып қалды. Тәжірибенің 10-11-ші тәулігінде 16% егеуқұйрықтар (жалпы топта 25%) аяқтарында және құлақтарында нүктелі қан құйылу байқалды. Жануарлардың 25%-ның басында түктерінің түсуі фосформен уыттанған нан кейін 21-ші тәуліктен бастап кездесті.

Тірі қалған жануарлардың 1/4 бөлігінде тәжірибенің 20-шы тәулігінде бастарындағы түктері түскен.

Кесте - **Фосформен жіті уыттанған тәжірибелік жануарлардың сары фосфорға даралық сезімталдығына байланысты өлуі мен өмір сүруінің орташа ұзақтығының (ӨОҰ) өзгеруі.**

Бақылау уақыты	Топтар			
	төзімді	сезімтал	өте сезімтал	жалпы
1-5 тәулікте	-	-	3(5%)	3(5%)
6-10 тәулік	-	3 (5%)	14(23,33%)	17(28,3%)
11-15 тәулік	-	3 (10%)	1 (1,67%)	4(6,67%)
16-20 тәулік	-	2(3,33%)	2 (3,33%)	4(6,67%)
21-30 тәулік	1 (1,67%)	1(1,67%)	-	2(3,33)
Жалпы	1 (1,67%)	9 (20%)	20 (33,33%)	30 (50%)
ӨОҰ, тәулік	25,0±0,85	13,7±0,82	7,4±0,39	15,3±0,62

Ксенобиотикке «өте сезімтал» жіті уыттанған жануарлар тәжірибеден 2 сағат өткеннен кейін тынышталып, қимыл әрекеттері төмендеп, тамақтан бас тартқаны байқалды. Алғашқы 1-ші тәулікте жануарлар тынышталып, қимылдары азайды, бірақ 2-ші тәуліктен бастап олардың қимыл-әрекеттері төмендеді, тәжірибенің аяғына дейін сақталынды. Фосформен уыттанғаннан кейін 3-ші тәуліктен бастап 85%-ында диспепсиялық құбылыстар байқалып, 4-ші тәулікте жоғалды. 3-4 тәулікте дене салмағы 25-30г төмендеді. Одан кейін дене салмағы біртіндеп өсе бастайды, 23-ші тәулікте тірі қалған егеуқұйрықтардың салмағы қайта қалпына келе бастайды. Тәжірибенің 4-5 күндері жануарлардың 8%-да, 13-15-ші тәуліктері 20%-да, 20-21-ші тәуліктері ақ егеуқұйрықтардың 6%-да құлағында және аяқтарында қан құйылу байқалған, соның нәтижесінде жануарлар өлген. Тірі қалған жануарлардың 1/3 бөлігінде тәжірибенің 20-шы тәулігінде бастарындағы түктері түскен.

Фосформен жіті уыттанған жануарлардың өмір сүру қабілеті мен өмір сүрулерінің орташа ұзақтығы кестеде көрсетілген.

Жіті уыттанғаннан кейін жалпы топта 5-ші тәулікке дейін егеуқұйрықтардың өлуі басталды, олар 5% құрады. 6-10 тәулікте жануарлардың 28,3% өлді және тәжірибенің 11-15, 16-20 тәулік кезеңдерінде жануарлардың 6,7% өлді, тәжірибенің 20-шы тәулігіне дейін жануарлардың 46,6%-ы өлді, ал 54,4%-ы тірі қалды. Тәжірибенің 21-30 тәулігінде жануарлардың 3,33%-ы өлді. Тәжірибенің толық кезеңінде жануарлардың жалпы топта 50 %-ы өлді. Фосфордың сулы қалқымасының өлтіре алатын орташа дозасымен уыттанған жануарлардың өмір сүрулерінің орташа ұзақтығы жалпы топта 15,3±0,62 тәулікке тең болса, бұл көрсеткіштің мәні «төзімді» тобында 63,3%-ға ұзарды, ал «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарында 10,5%-ға және 51,6%-ға қысқарды.

Тәжірибелік жануарлардың «төзімді» тобында зерттеудің 21-30 тәулік арасында 1,67 %-ы өлсе, «сезімтал» тобында егеуқұйрықтардың өлуінің деңгейі 1,67%-ға, 6-10 тәулік арасында 5%-ға тең болса, «өте сезімтал» топта тәжірибелік жануарлардың өлуі 1-5 тәулікте 5%-ға, 6-10 тәулік арасында 23,3%-ға тең болды. Зерттеудің толық уақытында жануарлардың өлуі «төзімді» тобында 1,67%-ға, «сезімтал» тобында 20%-ды құраса, «өте сезімтал» тобында 33,3%-ға тең болды.

Сонымен сары фосфордың сулы қалқымасының уытты әсерінен жануарлардың өлуі «өте сезімтал» топта жоғары деңгейде орын алып және олардың орташа өмір сүру уақыты қысқарды.

Қорытынды. Сары фосфордың сулы қалқымасының орташа өлтіру дозасын (DL₅₀ -31,1 мг/кг) іш қуысына енгізгенде тәжірибелік жануарлардың орташа өмір сүру уақыты «төзімді» тобында «жалпы», «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63,4%-ға, 82,5%-ға және 37,8%-ға ұзарды. Сары фосфордың сулы қал қымасының орташа өлімге әкелетін дозасы (DL₅₀) «төзімді» тобында «жалпы», «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63%-ға, 83%-ға және 313%-ға жоғарылады.

ӘДЕБИЕТТЕР

1 Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың қанының әлсіз жарқырауының фосфорға сезімталдығына байланысты өзгеруі // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б. 46-48.

2 Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың фосфорға сезімталдығына байланысты қанның жасушаларындағы липидтердің асқын тотығының жағдайы // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б.45-46.

3 Әділбекова Д.А., Жолымбекова Л.Д. Ағзаның фосфорға сезімталдығына байланысты антипириннің алмасуы // Здоровье и болезнь, Алматы, 2006.- №6 (55).-б. 78-81.

4 Софьина З.П., Сыркин А.Б., Голдин А., Кляйн А. Экспериментальная оценка противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов // Методы экспериментальной химиотерапии. Под ред. Г.Н. Першинина-М.,1971.-С. 337-381.

РЕЗЮМЕ

- Н.Ж. Орманов** – д.м.н., профессор, ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru
А.Г. Ибрагимова - к.фарм.н., и.о. доцента, ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан, aygul_ibr@mail.ru
Р.К.Пернебекова– к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru
Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан, lyazzatormanova@mail.ru

СОСТОЯНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ, СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЖИВОТНЫХ И СРЕДНЕЙ СМЕРТЕЛЬНОЙ ДОЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КСЕНОБИОТИКАМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФОСФОРА

При внутрибрюшинном введении средней летальной дозы водной суспензии желтого фосфора (DL₅₀-31,1 мг/кг) средняя продолжительность жизни в «резистентной» группе по сравнению с «общей», «чувствительной» и «сверх чувствительной» группами увеличивается на 63,4%, 82,5% и 37,8% соответственно. Средняя летальная доза (DL₅₀) водной суспензии желтого фосфора в «резистентной» группе по сравнению с «общей», «чувствительной» и «сверх чувствительной» группами повышается на 63%, 83% и 313% соответственно.

Средняя продолжительность жизни экспериментальных животных при введении желтого фосфора в дозе 31,1 мг/кг массы (DL₅₀) зависит от чувствительности организма ксенобиотику, у «резистентных» групп увеличивается по сравнению с «общей», «чувствительной» и «сверхчувствительной» группой на 63%, 83% и 2,31 раза.

Ключевые слова: фосфор, ксенобиотик, чувствительность

SUMMARY

- N.J. Ormanov**-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan ormanov48@mail.ru
A.G. Ibragimova - Candidates Pharmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru
R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru
L.N. Ormanova - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

STATE OF SURVIVABILITY, DURATIONS OF MEAN TIME OF LIFE OF ANIMALS AND MIDDLE MORTAL DOSE IN DEPENDENCE ON SENSITIVENESS TO XENOBOTIC UNDER INFLUENCE OF TOXIC ACTION OF PHOSPHORUS

Under intraperitoneal enteral introduction of average lethal dose of watersuspension of yellow phosphorus (DL₅₀-31,1 mg/kg) average life expectancy in “resistant” group in contrast with “general”, “sensitive” and “supersensitive” groups increases on 63,4%,82,5% and 37,8% accordingly. The average lethal dose (DL₅₀) of water suspension of yellow phosphorus in “resistant” group in contrast with “general”, “sensitive” and “supersensitive” groups increases on 63%,83% and 313% accordingly.

Average life expectancy of experimental animals under enteral introduction of yellow phosphorus in dose of mass (DL₅₀) depends on sensitivity of the organism to xenobiotic, at “resistant” groups it increases in contrast with “general”, “sensitive” and “supersensitive” groups on 63%,83% and 2,31 times.

Key words: phosphorus, xenobiotics, sensitivity

ӘОК: 613-281.873.21

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru
А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru
Р.К. Пернебекова – б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru
Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

САРЫ ФОСФОРДЫҢ СУЛЫ ҚАЛҚЫМАСЫНЫҢ ЖАНУАРЛАРДЫҢ КСЕНОБИОТИККЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ DL₅₀ МӨЛШЕРІ

ТҮЙІН

Жұмыстың мақсаты. Сары фосфордың сулы қалқымасының жануарлардың ксенобиотикке сезімталдығына байланысты DL₅₀ мөлшерін анықтау.

Қорытынды. Сары фосфордың сулы қалқымасының өлімге әкелетін орташа дозасы (DL₅₀) «төзімді» тобында «жалпы», «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63%-ға, 83%-ға және 313%-ға жоғарылады.

Кілт сөздер: фосфор, ксенобиотик, сезімталдық

Кіріспе. Кәсіптік дерттік үрдіске адам организмнің бүкіл жүйесі мен ағзалары ұшырайды. Ғылыми зерттеу нәтижелері фосфор қосылыстарымен созылмалы уыттану жұмысшылардың фосфорға даралық сезімталдығына тікелей байланысты екенін көрсетеді [1,2,3].

Зерттеу материалдары мен әдістері. Ақ тышқандар мен ақ егеуқұйрықтарды қолданып фосфорға сезімталдығына байланысты сары фосфордың 1% сулы қалқымасының өлімге әкелетін орташа дозасын (DL₅₀) Софьина З.П. және әріп тестер, [4]. әдісімен анықтадық. Өлімге әкелетін орташа дозасының деңгейін есептеу үшін (DL₅₀) пробит-анализ [5]. әдісін қолдандық. Ал егеуқұйрықтарға фосфордың 1% сулы қалқымасының орташа уытты дозасын (15 мг/кг) іш қуысына бір рет енгізіп, олардың орташа өмір сүру уақытын зерттедік.

Тәжірибе барысында жануарлардың жағдайы өте мұқият байқауға алынды: дене салмағын бағалау, түк жабының жағдайы, қимыл белсенділігі, тағам және сұйықтықты пайдалану қабілеті, нәжіс жағдайы және т.б.

Зерттеу нәтижелері. ХЛТК деңгейі бойынша тәжірибеге алынған егеуқұйрықтар үш топқа бөлінді: 1-ші топ-фосфорға «төзімді» деп алынды, олардың ауытқулары 0,7 шб-ден 1,1 шб-ге дейін орын алды. 2-ші топ-ХЛТК мәні ал 0,7-0,5 шартты белгі аралығындағы жануарлар фосфорға «сезімтал» тобына жатқызылды. 3-ші топ - ХЛТК шб мәні 0,5 шартты белгіден төмендеген жағдайда фосфорға «өте сезімтал» деп есептелді.

Алдын-ала ксенобиотикке сезімталдығы анықталған егеуқұйрықтарға өңеш арқылы фосфордың сулы қалқымасының 1% ерітіндісін 10 мг/кг мөлшерінде, ал бақылау тобына физиологиялық ерітіндісі сәйкес көлемінде берілді [1].

Қорыта келгенде, сары фосфордың сулы қалқымасының өлімге әкелетін орташа дозасымен (DL₅₀) уыттанған жануарларда патологиялық өзгерістер диспепсиялық бұзылыстармен, бас аймағында түктердің түсуімен білінеді, бұлардың барлығы фосформен жіті уыттанудың айғақ көрсеткіштері.

Фосформен жіті уыттанған жануарлардың тіршілігін сақтап қалуы туралы алынған деректер әдебиеттерде келтірілген мәліметтерге сәйкес келеді, сондықтан алынған фосформен уыттану үлгісі дұрыс жасалынған деп айтуға болады.

Сары фосфордың сезімталдығына немесе төзімділігіне байланысты ақ егеуқұйрықтардың орташа өлімге әкелетін дозасының мөлшері (DL₅₀) әр түрлі деңгейде орын алды. Жануарлардың жалпы тобындағы DL₅₀ мөлшері $31,1 \pm 1,81$ мг/кг тең болса, «өте сезімтал» тобында бұл көрсеткіштің мөлшері 50,8%-ға төмендеді, яғни «өте сезімтал» топтағы жануарларда фосфорға тұрақтылығы төмендеді және DL₅₀ деңгейі $15,0 \pm 0,9$ мг/кг тең.

Сары фосфорға «төзімді» тобында орташа өлтіретін дозасының деңгейі «жалпы» топқа, «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63%-ға, 83%-ға және 238%-ға жоғарылады, яғни

фосфорға «төзімді» тобындағы жануарлардың ксенобиотикке тұрақтылығы, «сезімтал» және «өте сезімтал» топтары на қарағанда 1,83 және 3,38 есе жоғары болатынын көрсетеді (кесте).

Кесте - Сары фосфордың сулы қалқымасының жануарлардың ксенобиотикке сезімталдығына байланысты DL₅₀ мөлшері

Топтар	DL ₅₀	% бойынша
«жалпы»	31,1 ±1,81 мг/кг	61,3
«төзімді»	50,7±3,0 мг/кг*	100
«сезімтал»	27,7 ±1,6 мг/кг* ^Δ	54,6
«өте сезімтал»	15,3 ±0,9 мг/кг* ^{Δ□}	29,6

Нұсқама-
1 * - p < 0,05 жалпы топпен салыстырғандағы дәлдік көрсеткіші;
2 ^Δ - p < 0,05 төзімді топпен салыстырғандағы дәлдік көрсеткіші;
3 [□] - p < 0,05 сезімтал топпен салыстырғандағы дәлдік көрсеткіші.

Қорытынды. Сары фосфордың сулы қалқымасының өлімге әкелетін орташа дозасы (DL₅₀) «төзімді» тобында «жалпы», «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарына қарағанда 63%-ға, 83%-ға және 313%-ға жоғарылады.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың қанының әлсіз жарқырауының фосфорға сезімталдығына байланысты өзгеруі // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б. 46-48.
2. Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың фосфорға сезімталдығына байланысты қанның жасушаларындағы липидтердің асқын тотығының жағдайы // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б.45-46.
3. Әділбекова Д.А., Жолымбекова Л.Д. Ағзаның фосфорға сезімталдығына байланысты антипириннің алмасуы // Здоровье и болезнь, Алматы, 2006.- №6 (55).-б. 78-81.
4. Софьина З.П., Сыркин А.Б., Голдин А., Кляйн А. Экспериментальная оценка противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов // Методы экспериментальной химиотерапии. Под ред. Г.Н. Першинина-М.,1971.-С. 337-381
5. Машковский М.Д. Фармакологическое и токсикологическое изучение химиотерапевтических препаратов // Методы экспериментальной химиотерапии.- М., 1971. – С.524-537.

РЕЗЮМЕ

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - к.фарм.ф.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, aygul_ibr@mail.

Р.К. Пернебекова– к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, lyazzatormanova@mail.ru

КОЛИЧЕСТВО DL₅₀ ВОДНОЙ СУСПЕНЗИИ ЖЕЛТОГО ФОСФОРА У ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КСЕНОБИОТИКАМ

Средняя летальная доза (DL₅₀) водной суспензии желтого фосфора в «резистентной» группе по сравнению с «общей», «чувствительной» и «сверх - чувствительной» группами повышается на 63%, 83% и 313% соответственно.

Ключевые слова: фосфор, ксенобиотик, чувствительность.

SUMMARY

- N.J. Ormanov**-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c.,
Kazakhstan, ormanov48@mail.ru
- A.G. Ibragimova** - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical
academy, Shymkent c., Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru
- R.K. Pernebekova**- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State
Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru
- L.N. Ormanova** - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy,
Shymkent c., Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

AMOUNT OF DL50 OF WATER SUSPENSION OF YELLOW PHOSPHORUS FOR ANIMALS IN DEPENDENCE ON SENSITIVENESS TO XENOBIOTIC

The average lethal dose (DL50) of water suspension of yellow phosphorus in “resistant” group in contrast with “general”, “sensitive” and “supersensitive” groups increases on 63%, 83% and 313% accordingly.

Key words: phosphorus, xenobiotics, sensitivity

ӘОЖ: 613-281.873.21

- Н.Ж. Орманов** – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы,
Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru
- А.Г. Ибрагимова** - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика
академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru
- Р.К. Пернебекова** – б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан
мемлекеттік фармацевтика академиясы Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru
- Н.Р. Сырманова** – фарм. ғ. магистранты, аға оқытушы, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік
фармацевтика академиясын. rakhman66@mail.ru

ФОСФОРҒА СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ЖАНУАРЛАР ҚАНЫНДАҒЫ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА ЖӘНЕ КАТАЛАЗА ФЕРМЕНТЕРІНІҢ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІНІҢ ФОСФОРМЕН ЖІТІ УЫТТАНУЫ КЕЗІНДЕГІ ӨЗГЕРІСТЕРІ

Жұмыстың мақсаты. Фосфорға сезімталдығына байланысты жануарлар қанындағы супероксиддисмутаза және каталаза ферменттерінің белсенділіктерінің фосформен жіті уыттануы кезіндегі өзгерістері.

Қорытынды. Сонымен, қандағы антитотықтырғыш жүйесінің деңгейі жануарлардың фосфорға сезімталдығына тікелей байланысты. Сары фосфордың әсерінен қанның антиоксидант жүйесі көрсеткіштерінің ең үлкен төмендеуі «өте сезімтал» тобында орын алды, ал «сезімтал» топта орта жағдайда болды да, «төзімді» тобында ауытқулар үлкен мәнге ие болмады.

Фосформен жіті уыттану нәтижесінде сары фосфорды 10 мг/кг дене массасына енгізгеннен кейін жануарларда липидтердің асқын тотығының және антиоксиданттық жүйесі көрсеткіштерінің өзгерістері бойынша жіті уыттану фосфорға «төзімді» топқа қарағанда, «сезімтал», әсіресе «өте сезімтал» топтарда ауыр өтеді. Фосфорға «төзімді» топбындағы жануарларда қанның хемилюминесценттік қасиеттері, липидтердің асқын тотығу өнімдері шамалы ғана өссе, «сезімтал» топта ортаңғы деңгейде, ал «өте сезімтал» топта жоғары деңгейде өсті. Ал антиоксиданттық жүйесінің көрсеткіштеріне келсек, фосфорға «төзімді» жануарлар қанында олар парықты өзгеріске ұшырамады, «сезімтал» топта шамалы ғана өзгерді, ал «өте сезімтал» топта көбірек төмендеді.

Кілт сөздер: фосфор, каталаза, супероксиддисмутаза.

Кіріспе. Бүгінгі таңда адам организміне көптеген өндірістік химиялық заттардың және дәрі-дәрмектердің әсері күннен күнге кең тарап бара жатыр. Олардың организмге уытты немесе жанама әсерлерінен дерттік өзгерістер пайда болатыны көпшілікке белгілі. Бұл ксенобиотиктердің әсерлерінен дерттердің даму мүмкіншіліктері организмнің даралық сезімталдығына байланысты болады [1,2].

Зерттеу әдістері. Қан эритроциттеріндегі СОД және каталаза белсенділігін спекрофотометриялық [3] әдісімен зерттедік. Сараптауға ыңғайлы болу үшін ксенобиотиктің әсерінен липидтердің еркін радикалды үрдістерінің негізгі жағдайын бағалау үшін ЛЕРТ-АТЖ тепе-теңдігін анықтауда БК-ін [4] есептеу өрнегі қолданылды.

Зерттеу нәтижелері. Еркін радикалды тотығу үрдістері көрсеткіштерінің сау және фосформен жіті уыттануға ұшыраған жануарлардың фосфорға сезімталдығына байланысты өзгеру тетіктеріне нақты баға беру үшін, антитотықтырғыш жүйесінің белгілі көрсеткіштерін зерттеуді жөн көрдік. Алынған мәліметтер кестеде және суретте көрсетілген.

Қан эритроциттеріндегі супероксиддисмутазаны жалпы топтың бақылау топтамасында 100%-ға тең деп алғанда, фосфорға «төзімді» топтың бақылау топтамасында өзгеріссіз болса, «сезімтал», «өте сезімтал» топтарында 11,9%-ға, 55,6%-ға сәйкес төмендеді. Каталаза «төзімді» топта жалпы топқа қарағанда парықты өзгермеді, «сезімтал», «өте сезімтал» топтарда 13,4%-ға, 40,8%-ға сәйкес төмендеді. α -токоферолдың мөлшері жалпы топтың бақылау топтамасына қарағанда «төзімді» топта айтарлықтай өзгермеді, «сезімтал», «өте сезімтал» топтарда 14,6%-ға, 40,9%-ға сәйкес төмендеді.

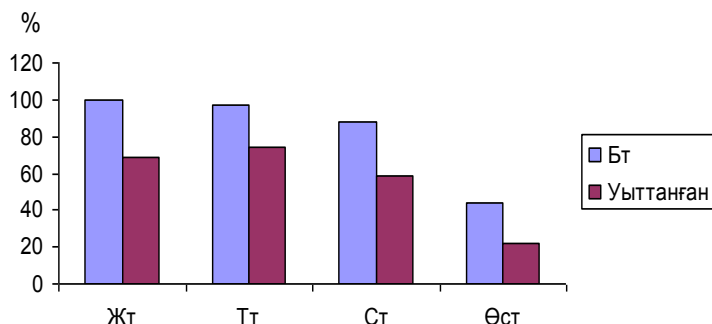
Қан эритроциттеріндегі липидтердің асқын тотығы үрдісінің негізгі антитотықтырғыш энзимінің бірі – супероксиддисмутаза белсенділігі жалпы топта болмыстық көрсеткішіне қарағанда 31,6%-ға, фосфорға «төзімді» топта 25,6%-ға ғана төмен, «сезімтал» тобында бұл көрсеткіштің деңгейі 41,8%-ға ал «өте сезімтал» тобында 77,6%-ға азайды.

Кесте - Фосфорға сезімталдығына байланысты жануарлар қанындағы супероксиддисмутаза және каталаза ферменттерінің белсенділіктерінің фосформен жіті уыттануы кезіндегі өзгерістері

Көрсеткіштер		Топтар			
		Жалпы n=100	төзімді n=74	Сезімтал n=18	өте сезімтал n=8
СОД (шб/10 ⁶ жасушаға)	1	0,76±0,03	0,82 ± 0,03	0,67 ± 0,03	0,49 ± 0,03*
	2	0,52±0,02**	0,61 ± 0,03**	0,39 ± 0,01**	0,11 ± 0,01**
Каталаза (шб/10 ⁶ жасуша)	1	15,7±0,59	17,5 ± 0,5	13,6 ± 0,68*	9,3 ± 0,44*
	2	12,9±1,2**	14,6 ± 0,7**	9,5 ± 0,5**	5,3 ± 0,3**
БК (шб)	1	1,0±0,06	0,81±0,05	1,32±0,09*	3,2±0,07*
	2	4,18±0,20**	1,20±0,08**	2,86±0,17**	10,4±0,62**

Сутегі асқын тотығының алмасуын реттейтін қан ағзаларындағы каталаза белсенділігі болмыстық көрсеткішімен салыстырғанда жалпы топта 17,9%-ға, «төзімді» тобында 17%-ға ғана, ал «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарында бұл ферменттің белсенділігі сәйкес бақылау тобына қарағанда 30,1%-ға және 43,2%-ға төмендеді.

Супероксиддисмутаза және каталаза ферменттерінің азаюы фосфорға «төзімді» топта бақылау тобының деңгейінде болды. Қандағы асқын тотығының және антитотықтырғыш жүйесінің біріктірілген көрсеткіші жалпы топта бақылау топтамасына қарағанда 4 еседен артық жоғарылады. Фосфорға «төзімді» топта бақылау топтамасының көрсеткішіне қарағанда 48%-ға, «сезімтал» топта 2,2 еседей, «өте сезімтал» топта оның деңгейі 3,2 еседен жоғары болды.



СОД-супероксиддисмутаза; Жт- жалпы топ; Тт-төзімді топ; Ст- сезімтал топ; Өст- өте сезімтал топ;

Сурет - Фосфорға сезімталдығына байланысты СОД көрсеткіштерінің фосформен жіті уыттануы кезіндегі өзгерістері

Қорытынды.

Сонымен, қандағы антиототықтырғыш жүйесінің деңгейі жануарлардың фосфорға сезімталдығына тікелей байланысты. Сары фосфордың әсерінен қанның антиоксидант жүйесі көрсеткіштерінің ең үлкен төмендеуі «өте сезімтал» тобында орын алды, ал «сезімтал» топта орта жағдайда болды да, «төзімді» тобында ауытқулар үлкен мәнге ие болмады.

Фосформен жіті уыттану нәтижесінде сары фосфорды 10мг/кг дене массасына енгізгеннен кейін жануарларда липидтердің асқын тотығының және антиоксиданттық жүйесі көрсеткіштерінің өзгерістері бойынша жіті уыттану фосфорға «төзімді» топқа қарағанда, «сезімтал», әсіресе «өте сезімтал» топтарда ауыр өтеді. Фосфорға «төзімді» топбындағы жануарларда қанның хемиллюминесценттік қасиеттері, липидтердің асқын тотығу өнімдері шамалы ғана өссе, «сезімтал» топта ортаңғы деңгейде, ал «өте сезімтал» топта жоғары деңгейде өсті. Ал антиоксиданттық жүйесінің көрсеткіштеріне келсек, фосфорға «төзімді» жануарлар қанында олар парықты өзгеріске ұшырамады, «сезімтал» топта шамалы ғана өзгерді, ал «өте сезімтал» топта көбірек төмендеді.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың қанының әлсіз жарқырауының фосфорға сезімталдығына байланысты өзгеруі // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б. 46-48.
2. Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың фосфорға сезімталдығына байланысты қанның жасушаларындағы липидтердің асқын тотығының жағдайы // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б.45-46.
3. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопросы мед. химии. - 1977. № 5. -С. 712-716.
4. Орманов Н.Ж., Әділбекова Д.А., Жұмабаев У.А., Қорғанбаева З.С. Ксенобиотиктердің әсерінен болатын липидтердің еркін радикалды асқын тотығу үрдістерінің және антиототықтырғыш жүйесінің ағзада болатын интегралды көрсеткішін және патологиялық жағдайға дәрілерді анықтау тәсілі. // Инф.лист №34-06.-Шымкент, 2006.-Б.6.

РЕЗЮМЕ

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru
А.Г. Ибрагимов - фарм.ғ.к., доцент м.а., Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru

Р.К. Пернебекова – к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru

Н.Р. Сырманова – магистрант фарм. наук, старший преподаватель, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, n.rakhman66@mail.ru

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И КАТАЛАЗЫ В КРОВИ У ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФОСФОРУ

Активность ферментов антиоксидантной системы можно использовать для определения индивидуальной чувствительности организма. Активность супероксиддисмутазы и каталазы после инициации фосфором в «резистентной» группе существенно не меняется, а в «чувствительной» и «сверхчувствительной» группах снижается на 26,9%-28,6% и 46,9% - 44,9% соответственно.

Ключевые слова: фосфор, каталаза, супероксиддисмутаза

SUMMARY

N.J. Ormanov-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, ormanov48@mail.ru

A.G. Ibragimova - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru

R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru

N.R. Syrmanova - Master farm. Sciences, Senior Lecturer, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent c., Kazakhstan, n.rakhman66@mail.ru

ACTIVITY OF THE ENZYMES SUPEROXIDE DISMUTASE AND CATALASE IN THE ANIMALS BLOOD DEPENDING ON THE SENSITIVITY TO PHOSPHORUS

Enzymes' activity of antioxidant system might be used for determination organism individual sensitivity. Superoxide dismutase and catalase activity doesn't change sufficiently after initiation by phosphorus at "resistant" group, but decreases from 26.9% to 28.6% at "sensitive" group and from 46.9% to 44.9% at "supersensitive" group.

Key words: phosphorus, catalase, superoxide dismutase

ӘОК: 613-281.873.21

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru

Р.К. Пернебекова – б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

ФОСФОРҒА СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ЖАНУАРЛАР ҚАНЫНДАҒЫ α -ТОКОФЕРОЛДЫҢ МӨЛШЕРІНІҢ ФОСФОРМЕН ЖІТІ УЫТТАНУЫ КЕЗІНДЕГІ ЖАҒДАЙЫ

Жұмыстың мақсаты. Фосфорға сезімталдығына байланысты жануарлар қанындағы α -токоферолдың мөлшерінің фосформен жіті уыттануы кезіндегі жағдайын зерттеу.

Қорытынды. Қандағы антитотықтырғыш жүйесінің деңгейі жануарлардың фосфорға сезімталдығына тікелей байланысты. Сары фосфордың әсерінен қанның антиоксидант жүйесі көрсеткіш-терінің ең үлкен төмендеуі «өте сезімтал» тобында орын алды, ал «сезімтал» топта орта жағдайда болды да, «төзімді» тобында ауытқулар үлкен мәнге ие болмады. Фосформен жіті уыттану нәти-жесінде сары фосфорды 10мг/кг дене массасына енгізгеннен кейін жануарларда липидтердің асқын тотығының және антиоксиданттық жүйесі көрсеткіштерінің өзгерістері бойынша жіті уыттану фосфорға «төзімді» топқа қарағанда, «сезімтал», әсіресе «өте сезімтал» топтарда ауыр өтеді. Фосфорға «төзімді» топбындағы өссе, «сезімтал» топта ортаңғы деңгейде, ал «өте сезімтал» топта жоғары деңгейде өсті. Ал антиоксиданттық жүйесінің көрсеткіштеріне келсек, фосфорға «төзімді» жануарлар қанында олар парықты өзгеріске ұшырамады, «сезімтал» топта шамалы ғана өзгерді, ал «өте сезімтал» топта көбірек төмендеді.

Кілт сөздер: фосфор, α -токоферол, жедел уыттану.

Кіріспе. Липидтердің еркін радикалды тотығуы мен антиоксиданттық жүйесінің тепе-тендігі тек бауыр жасушаларында ғана бұзылып қоймай, осындай өзгерістер эритроциттерде, лимфоциттерде, кардиомиоциттерде және жүйке жүйесінде де орын алады [1].

Фосфор зауытының жұмысшыларында фосфор қосылыстарымен созыл малы уыттану әр түрлі кезендерде пайда болады, кейде 8-12 жылдан соң оның алғашқы белгілері пайда болады [2], ал кейбір жұмысшыларда бұл аурудың көріністері 20-25 жылдық еңбек өтіліне қарамай кездеспейді. Кәсіптік дерттік үрдіске адам организмнің бүкіл жүйесі мен ағзалары ұшырайды [3]. Ғылыми зерттеу нәтижелері фосфор қосылыстарымен созылмалы уыттану жұмысшылардың фосфорға даралық сезімталдығына тікелей байланысты екенін көрсетеді [4,5].

Кесте - Фосфорға сезімталдығына байланысты жануарлар қан эритроциттеріндегі α -токоферолдың мөлшері мен супероксидазаның белсенділігін фосформен жіті уыттануы кезіндегі өзгерістері

Көрсеткіштер		Топтар			
		жалпы n=100	төзімді n=74	Сезімтал n=18	өте сезімтал n=8
α -токоферол (мкг/г)	1	0,49±0,02	0,43 ±0,06	0,41 ±0,02*	0,29 ± 0,06
	2	0,33±0,02**	0,35 ±0,02*	0,31± 0,02*	0,17 ±0,02
СОД (шб/10 ⁶ жасушаға)	11	0,76±0,03	0,82 ±0,03	0,67 ± 0,03*	0,30,49 ± 0,03*
	22	0,53±0,02**	0,61 ±0,03*	0,39 ± 0,03*	0,10,11 ±0,01**
БК (шб)	1	1,0±0,06	0,81±0,05	1,32±0,09*	3,2±0,07*
	2	4,18±0,20**	1,20±0,08**	2,86±0,17**	10,4±0,62**

Зерттеу әдістері. Қан эритроциттеріндегі α -токоферолдың мөлшері α -токоферолдың мөлшерін [6] стандартты әдіспен анықталды. Сараптауға ыңғайлы болу үшін ксенобиотиктің әсерінен липидтердің еркін радикалды үрдістерінің негізгі жағдайын бағалау үшін ЛЕРТ-АТЖ тепе-тендігін анықтауда БК-ін [7] есептеу өрнегі қолданылды.

Зерттеу нәтижелері. Еркін радикалды тотығу үрдістері көрсеткіштерінің сау және фосформен жіті уыттануға ұшыраған жануарлардың фосфорға сезімталдығына байланысты өзгеру тетіктеріне нақты баға беру үшін, антитотықтырғыш жүйесінің белгілі көрсеткіштерін зерттеуді жөн көрдік. Алынған мәліметтер 25-кестеде көрсетілген.

Қан эритроциттеріндегі липидтердің асқын тотығы үрдісінің негізгі антитотықтырғыш энзимінің бірі – супероксиддисмутаза белсенділігі жалпы топта болмыстық көрсеткішіне қарағанда 31,6%-ға, фосфорға «төзімді» топта 25,6%-ға ғана төмен, «сезімтал» тобында бұл көрсеткіштің деңгейі 41,8%-ға ал «өте сезімтал» тобында 77,6%-ға азайды (кесте).

Зерттеулер нәтижелері бойынша қан эритроциттеріндегі α -токоферолдың мөлшері жалпы топта болмыстық көрсеткішімен салыстырғанда 32,7%-ға, «төзімді» тобында 18,7%, ал «сезімтал» және «өте сезімтал» топтарында бұл антиоксиданттың мөлшері бақылау тобына қарағанда 26,2%-ға және 41,4%-ға сәйкес төмен болды.

Қандағы асқын тотығының және антитотықтырғыш жүйесінің біріктірілген көрсеткіші жалпы топта бақылау топтамасына қарағанда 4 еседен артық жоғарылады. Фосфорға «төзімді» топта

бақылау топтамасының көрсеткішіне қарағанда 48%-ға, «сезімтал» топта 2,2 еседей, «өте сезімтал» топта оның деңгейі 3,2 еседен жоғары болды.

Қорытынды. Қандағы антитотықтырғыш жүйесінің деңгейі жануарлардың фосфорға сезімталдығына тікелей байланысты. Сары фосфордың әсерінен қанның антиоксидант жүйесі көрсеткіш-терінің ең үлкен төмендеуі «өте сезімтал» тобында орын алды, ал «сезімтал» топта орта жағдайда болды да, «төзімді» тобында ауытқулар үлкен мәнге ие болмады.

Фосформен жіті уыттану нәти-жесінде сары фосфорды 10мг/кг дене массасына енгізгеннен кейін жануарларда липидтердің асқын тотығының және антиоксиданттық жүйесі көрсеткіштерінің өзгерістері бойынша жіті уыттану фосфорға «төзімді» топқа қарағанда, «сезімтал», әсіресе «өте сезімтал» топтарда ауыр өтеді. Фосфорға «төзімді» топбындағы жануарларда қанның хемиллюминесценттік қасиеттері, липидтердің асқын тотығу өнімдері шамалы ғана өссе, «сезімтал» топта ортаңғы деңгейде, ал «өте сезімтал» топта жоғары деңгейде өсті. Ал антиоксиданттық жүйесінің көрсеткіштеріне келсек, фосфорға «төзімді» жануарлар қанында олар парықты өзгеріске ұшырамады, «сезімтал» топта шамалы ғана өзгерді, ал «өте сезімтал» топта көбірек төмендеді.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың қанының әлсіз жарқырауының фосфорға сезімталдығына байланысты өзгеруі // ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б. 46-48.
2. Әділбекова Д.А. Дені сау адамдардың фосфорға сезімталдығына байланысты қанның жасушаларындағы липидтердің асқын тотығының жағдайы// ОҚММА хабаршысы, Шымкент, 2006.-№3 (29).- б.45-46.
3. Орманов Н.Ж. Состояние свободнорадикального окисления липидов в желчи у больных ХИСФ // Гигиенические проблемы фосфорного производства: сб. науч.тр.- Алма-Ата, 1991.- С.75-82.
4. Орманов Т.Н., Орманов Б.Н. Состояние монооксигенозной системы гепатоцитов при остром токсическом гепатите в зависимости от чувствительности к желтому фосфору и его коррекция иммуномодулином и тимогеном // Вестник ЮКМА. – 2001. -№ 4. - С. 141-143.
5. Даулетбакова М.И., Орманов Н.Ж., Бердыходжин М.Т. и др.Хроническая интоксикация соединениями фосфора (вопросы патогенеза, клиники,диагностики и экспертизы трудоспособности)// Методические рекомендации.–Алма-Ата, 1991.-22с.
6. Спектор Е.Б., Аненко А.А., Политова Л.Р.Определение общей АОА плазмы крови и ликвора // Лабораторное дело. -1984.-№1.-С.26-28.
7. Орманов Н.Ж., Әділбекова Д.А., Жұмабаев У.А., Қорғанбаева З.С. Ксенобиотиктердің әсерінен болатын липидтердің еркін радикалды асқын тотығу үрдістерінің және антитотықтырғыш жүйесінің ағзада болатын интегралды көрсеткішін және патологиялық жағдайға дәрілерді анықтау тәсілі. // Инф.лист №34-06.-Шымкент, 2006. -Б.6 .

РЕЗЮМЕ

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимов - к.фарм.ф.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, aygul_ibr@mail.

Р.К. Пернебекова– к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, lyazzatormanova@mail.ru

СОСТОЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА α -ТОКОФЕРОЛА В КРОВИ У ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОЙ ФОСФОРНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Активность ферментов антиоксидантной системы можно использовать для определения индивидуальной чувствительности организма. Активность супероксиддисмутазы и содержание

альфа-токофекрола после инициации фосфором в «резистентной» группе существенно не меняется, а в «чувствительной» и «сверхчувствительной» группах снижается на 26,9%-26,2% и 46,9% - 41,4% соответственно.

Ключевые слова: фосфор, α-токоферол, острая интоксикация

SUMMARY

N.J. Ormanov-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, ormanov48@mail.ru

A.G. Ibragimova - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru

R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru

L.N. Ormanova - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

STATE OF THE NUMBER OF a-TOKOPHEROL IN THE BLOOD OF ANIMALS AT ACUTE INTOXICATION PHOSPHORIC

Activity of antioxidant enzymes can be used to determine the individual sensitivity of the organism. Superoxide dismutase activity and the content of alpha-tokofekrola after initiation of phosphorus in the "resistant" group does not change significantly, but in the "sensitive" and "supersensitive" group decreased by 26,9 % -26,2 % and 46,9 % - 41,4 % respectively.

Key words: phosphorus, a-tocopherol, acute intoxication

УДК 615.916:546.815±616.1/4:615.32

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - к.фарм.ф.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, aygul_ibr@mail.ru

Р.К. Пернебекова– к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, lyazzatormanova@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ КОРНЯ СОЛОДКИ И КОРНЯ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО НА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ПАРАМЕТРОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

АННОТАЦИЯ

Перед нами стояла задача - изучить влияние фитопрепаратов корня солодки на процессы свободно-радикального перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантных систем в крови у больных с хронической свинцовой интоксикацией легкой степени.

Выводы. Сравнительный анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что по сравнению с применением базисного лечения введение водного экстракта корня донника лекарственного в дозе по 50 мг/кг массы тела в течение 10 дней у больных с легкой степенью хронической свинцовой интоксикации нормализует хемилюминесцентные показатели гемолизата крови. Достаточно эффективным по сравнению с базисным лечением представляется для данной группы больных и фитопрепарат рувимиин. По сравнению с фитопрепаратом рувимином и водным экстрактом корня донника лекарственного в дозе по 50 мг/кг массы тела применение в течение 10 дней водного экстракта корня солодки в дозе по 30 мг/кг массы тела и водного экстракта корня донника лекарственного в дозе по 25 мг/кг массы тела позволяет лишь незначительно снизить

хемилюминесцентные показатели гемолизата крови, о чем свидетельствуют результаты исследования, представленные в рисунке 1.

Ключевые слова: хроническая свинцовая интоксикация, хемилюминесценция, корень солодки, корень донника

Введение. Укрепление и охрана здоровья трудоспособного населения страны является основной задачей медицины, которая обеспечивает экономическую стабильность общества. Охрана здоровья работников промышленных предприятий и разработка комплекса эффективных мер по профилактике профессиональных болезней является одной из актуальных проблем современного здравоохранения [1,2].

Материалы и методы исследования. Определение хемилюминесцентных параметров крови на аппарате «Хемилюминометр ХЛМЦ- 01», по методу Орманова Н.Ж. [3,4].

Результаты исследования. Опираясь на полученные в ходе нашего исследования результаты и на литературные данные [5,6], а также учитывая, что при свинцовом отравлении антиоксидантная активность фитопрепаратов корня солодки и корня донника лекарственного зависит от вида препарата и его дозы, далее нами в соответствии с поставленными в данной работе задачами было изучено влияние указанных препаратов на состояние хемилюминесцентных показателей крови у 140 больных с хронической свинцовой интоксикации легкой степени. Полученные в ходе исследования результаты представлены в таблице 1 и рисунке 1.

Так, нами было установлено, что при легкой степени хронической свинцовой интоксикации показатель спонтанного свечения (ПСС) гемолизата крови повышался на 82,6% по сравнению с контролем и составил 182,6%, общая светосумма иницированного 3%-ным раствором перекиси водорода свечения (ОСИС) достигала 311,8% от контроля, средняя скорость образования перекисных радикалов (ССОПР) была выше контроля на 212,9%, а хемилюминесцентный показатель интоксикации (ХЛПИ) – на 170%. Наши результаты подтверждают и дополняют данные, полученные Бужикеева А.Б. [5], и свидетельствуют о том, что при хронической свинцовой интоксикации имеет место усиление процессов свободнорадикального окисления липидов. Как показали наши исследования, базисное лечение в течение 10 дней рабочих свинцового производства при легкой степени хронической свинцовой интоксикации не позволяет привести указанные показатели к норме.

Таблица 1 - Изменение хемилюминесцентных показателей гемолизата крови под воздействием фитопрепаратов корня солодки и корня донника лекарственного у больных хронической свинцовой интоксикации легкой степени

Группа		Хемилюминесцентные показатели			
		ПСС (кв/сек)	ОСИС (10 ³ кв/5 мин.)	ССОПР (кв/сек)	ХЛПИ (у.е.)
Контрольная группа	n=54	2,3±0,03 100%	21,2±1,2 100%	70,3±4,2 100%	1,0±0,04 100%
До базисного лечения	35	4,2±0,25 p<0,01 182,6%	66,1±3,1 p<0,01 310,8%	220±13,2 p<0,01 312,9%	2,70±0,12 p<0,01 270%
После базисного лечения	35	3,4±0,17 p<0,05 147,8%	52,5±2,6 p<0,05 247,6%	175±10,5 p<0,05 248,9%	1,97±0,09 p<0,05 197%
ВЭКС 30мг/кг	35	3,0±0,17 p<0,05 130,4%	42,5±2,6 p ₁ <0,05 200,5%	141±10,5 p ₁ <0,05 200,6%	2,01±0,09 p<0,05 201%
Рувимн 30мг/кг	35	2,3±0,08 p ₂ <0,01 100%	29,5±2,3 p ₂ <0,01 139,1%	98,3±6,5 p ₂ <0,01 139,8%	1,26±0,08 p ₂ <0,05 126%
Примечание: p – показатель достоверности в сравнении с контрольной группой; p ₁ – показатель достоверности в сравнении группой до базисного лечения; p ₂ – показатель достоверности в сравнении с группой, принимавшей базисное лечение.					

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК ФАРМАЦЕВТИКА АКАДЕМИЯСЫ ХАБАРШЫ
3(68)-2014 ж. ТОМ II

Лечение водным экстрактом корня солодки в дозе по 30 мг/кг массы тела и фитопрепаратом Рувимином в дозе по 30 мг/кг массы тела в течение 10 дней при легкой степени хронической свинцовой интоксикации позволило изменить данные показатели в лучшую сторону. Так, показатель спонтанного свечения гемолизата крови исследуемых лиц после лечения уменьшилось соответственно на 52,2% и 82,6%, то есть ПСС гемолизата крови данной группы больных после лечения водным экстрактом корня солодки снизилось до 130,4%, а после лечения Рувимином в дозе по 30 мг/кг массы тела – до нормы (100%). Общая светосумма инициированного свечения при лечении водным экстрактом корня солодки снизилась на 111,3%, а при лечении фитопрепаратом Рувимином – на 172,7%. После лечения выше названными фитопрепаратами средняя скорость образования перекисных радикалов (ССОПР) снизились соответственно на 112,3% и 173,1%, а хемилюми-несцентный показатель интоксикации – соответственно на 69% и 144%.

Нами был также проведен сравнительный анализ указанных показателей при лечении данной группы больных в течение 10 дней водным экстрактом корня донника лекарственного в дозе по 25 мг/кг и по 50 мг/кг массы тела. При этом нами установлено, что показатель спонтанного свечения гемолизата крови у больных с легкой степенью хронической свинцовой интоксикации снизился соответственно на 47,8% и 82,6% по сравнению с показателями в данной группе до лечения, то есть при лечении данным препаратом в дозе по 50 мг/кг массы тела этот показатель был почти в 2 раза ниже, чем при применении препарата в дозе по 25 мг/кг массы тела, и максимально приблизился к норме (100%). Нами отмечено после лечения водным экстрактом корня донника лекарственного в дозе по 25 мг/кг и по 50 мг/кг массы тела снижение общей светосуммы инициированного свечения гемолизата крови соответственно на 106,6% и 201%, то есть при дозе препарата по 50 мг/кг массы тела снижение данного показателя было почти в 2 раза больше по сравнению с эффектом, который наблюдался при лечении дозой по 25 мг/кг массы тела. Применение данного препарата в двух дозах позволило достичь уменьшения средней скорости образования перекисных радикалов соответственно на 106,6% и 201,5%, а также снижения хемилюминесцентного показателя интоксикации на 69% и 164% соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 - Изменение хемилюминесцентных показателей гемолизата крови под воздействием фитопрепаратов корня донника лекарственного у больных хронической свинцовой интоксикации легкой степени

Группа		Хемилюминесцентные показатели			
		ПСС (кв/сек)	ОСИС (10 ³ кв/5 мин.)	ССОПР (кв/сек)	ХЛПИ (у.е.)
Контрольная группа	n=54	2,3±0,03 100%	21,2±1,2 100%	70,3±4,2 100%	1,0±0,04 100%
2	3	4	5	6	7
До базисного лечения	35	4,2±0,25 p<0,01 182,6%	66,1±3,1 p<0,01 311,8%	220±13,2 p<0,01 312,9%	2,70±0,12 p<0,01 270%
После базисного лечения	35	3,4±0,17 p<0,05 147,8%	52,5±2,6 p<0,05 247,6%	175±10,5 p<0,05 248,9%	1,97±0,09 p<0,05 197%
ВЭЖДЛ 25мг/кг	35	3,1±0,17 P<0,05 134,8%	43,5±2,6 P ₁ <0,05 205,2%	145±10,5 P ₁ <0,05 206,3%	2,01±0,09 P<0,05 201%
ВЭЖДЛ 50мг/кг	35	2,3±0,08 p ₂ <0,01 100%	23,5±2,3 p ₂ <0,01 110,8%	78,3±6,5 p ₂ <0,01 111,4%	1,06±0,08 p ₂ <0,05 106%
Примечание: p – показатель достоверности в сравнении с контрольной группой; p ₁ – показатель достоверности в сравнении группой до базисного лечения; p ₂ – показатель достоверности в сравнении с группой, принимавшей базисное лечение;					

ВЫВОДЫ.

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что более эффективным является применение водного экстракта корня донника лекарственного в дозе по 50 мг/кг массы тела, в то

время как половинная доза данного препарата является недостаточной для лечения даже легкой степени хронической свинцовой интоксикации.

Сравнительный анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что по сравнению с применением базисного лечения введение водного экстракта корня донника лекарственного в дозе по 50 мг/кг массы тела в течение 10 дней у больных с легкой степенью хронической свинцовой интоксикации нормализует хемиллюминесцентные показатели гемолизата крови. Достаточно эффективным по сравнению с базисным лечением представляется для данной группы больных и фитопрепарат рувимином. По сравнению с фитопрепаратом рувимином и водным экстрактом корня донника лекарственного в дозе по 50 мг/кг массы тела применение в течение 10 дней водного экстракта корня солодки в дозе по 30 мг/кг массы тела и водного экстракта корня донника лекарственного в дозе по 25 мг/кг массы тела позволяет лишь незначительно снизить хемиллюминесцентные показатели гемолизата крови, о чем свидетельствуют результаты исследования, представленные в рисунке 1.

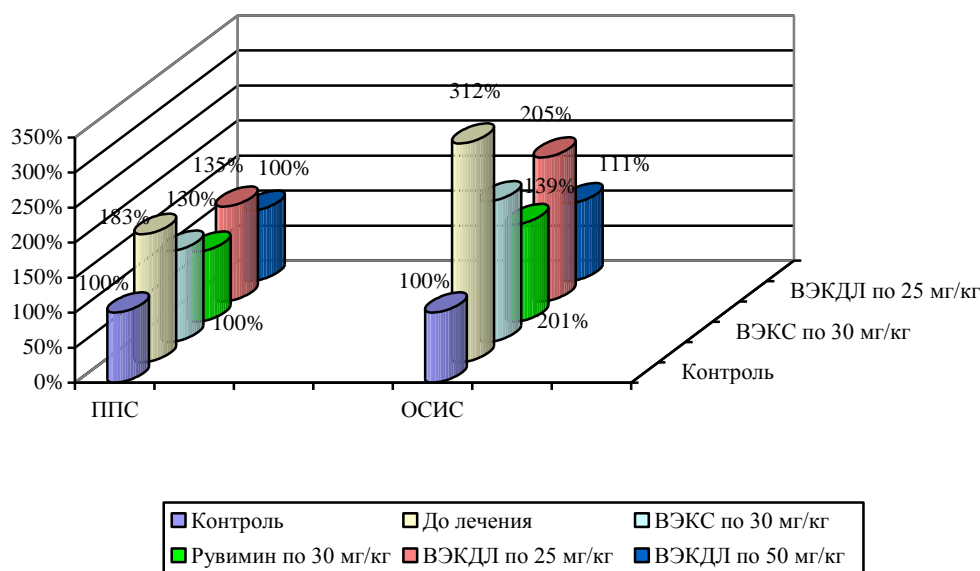


Рисунок 1- Изменение хемиллюминесцентных показателей (ПСС и ОСИС) гемолизата крови под воздействием фитопрепаратов корня солодки и корня донника лекарственного у больных при легкой степени ХСИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Султанбеков З.К., Орунханова Л.М., Пруссакова Т.В. Проблемы охраны здоровья рабочих промышленных предприятий и организаций профпатологической службы в Восточно-Казахстанском регионе //Гигиена труда и мед. экология. – 2006. – № 1. – С. 3-11.
- 2 Измеров Н.Ф., Панкова В.Б. Современные актуальные проблемы профпатологии //Актуальные проблемы проф. патологии. – М., 1990. – Т. 1, вып. 42. – С. 5-7.
- 3 Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А. Использование хемиллюминесцентного свойства сыворотки (плазмы) крови для диагностики хронической интоксикации соединениями фосфора //Методическиерекомендации. –Шымкент, 1993. – 10с.
- 4 Орманов Н.Ж. Использование хемиллюминесцентного метода в диагностике и прогнозировании состояния здоровья рабочих фосфорного завода //В методическом указании «Всесоюзной школы-семинара» по «Био-Термо- Хемиллюминесценции» (квантовая биология). -Москва-Суздаль,1990.- часть П.- С. 33.

5 Бужикеева А.Б. Влияние металлов на состояние липопероксидации и активность антиоксидантной системы в условиях разнохарактерного питания: автореф. ... канд. биол. наук. – Алматы, 1998. – 22 с.

6 Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А. Қорғасын. Бос радикалды асқын тотығу гомеостазы және фитофармакология. – Шымкент, 2013, 256 бет.

ТҮЙІН

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru

Р.К. Пернебекова – б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

ҚОРҒАСЫНМЕН ЖЕҢІЛ ДӘРЕЖЕЛІ УЫТТАНҒАНДА НАУҚАСТАРДЫҢ ҚАНЫНДАҒЫ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТТІК КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ МИЯ ЖӘНЕ ЖОҢЫШҚА ФИТОПРЕПАРАТТАРЫНЫҢ ӘСЕРЛЕРІ

Қорғасынмен созылмалы уыттанған жеңіл дәрежелі сырқаттарға мия тамыры және дәрілік түйе жоңышқа фитопрепараттарының әсер етуін, салыстырмалы түрде бағалағанда, липидтердің еркірадикалды асқын тотық өнімдерінің бір деңгейде төмендететіндері анықталып, мия тамырынан алынған галенді препараттың әсерінен хемилюминесценттік көрсеткішінің мәні ем алмаған топтың көрсеткішіне карағанда 69%-ға, рувими́н-фитопрепаратының емдік әсерінен 141%-ға, дәрілік түйе жоңышқа фитопрепаратының 25мг/кг және 50 тмг/кг мөлшерлерінде 69%-ға және 164%-ға төмендеп, бақылау топтың көрсеткішіне жақындай түсті.

Кілт сөздер: қорғасынмен хроническая свинцовая интоксикация, хемилюминесценция, корень солодки, корень донника.

SUMMARY

N.J. Ormanov-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, ormanov48@mail.ru

A.G. Ibragimova - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru

R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru

L.N. Ormanova - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

INFLUENCE PHYTOPREPARATIONS LICORICE ROOT AND ROOT FOR MELILOTUS OFFICINALIS CHEMILUMINESCENT PARAMETERS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC LEAD INTOXICATION MILD DEGREE

Comparing the effectiveness phytomedication ruvimina administered to patients with mild chronic lead intoxication in a dose of 30 mg / kg, and an aqueous extract of Melilotus officinalis root administered in a dose of 50 mg / kg body weight, we have found that fitodrug ruvimin less affected on the reduction of DC in erythrocytes, while in the GPL and MDA content in erythrocytes changed about the same. The effectiveness phytopreparation Ruvimina and aqueous extract of the root melilot significantly higher funds used in the basic treatment.

Key words: chronic lead intoxication, chemiluminescence, licorice root, root clover

УДК 615.916:546.815±616.1/4:615.32

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан,
ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - к.фарм.ф.н., и.о. доцента, ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан,
aygul_ibr@mail.

Р.К. Пернебекова– к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), г. Шымкент, Республика
Казахстан, rakhmat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, ЮКГФА, г. Шымкент, Республика Казахстан,
lyazzatormanova@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ КОРНЯ СОЛОДКИ И ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Изучить влияние фитопрепаратов корня солодки и донника лекарственного на перекисное окисление липидов в крови у больных с хронической свинцовой интоксикацией легкой степени.

Выводы. Сравнивая эффективность фитопрепарата рувимина, вводимого больным с легкой степенью хронической свинцовой интоксикацией в дозе по 30 мг/кг, и водного экстракта корня донника лекарственного, вводимого в дозе по 50 мг/кг массы тела, нами было установлено, что фитопрепарат рувимин в меньшей степени влияет на снижение содержания ДК в эритроцитах крови, в том время как содержание ГПЛ и МДА в эритроцитах крови изменялось примерно одинаково. При этом эффективность фитопрепарата рувимина и водного экстракта корня донника лекарственного значительно выше средств, применяемых при базисной терапии.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация, перекисное окисление липидов, корень солодки, корень донника

Введение. В связи с ухудшением экологической обстановки человек подвергается воздействию огромного числа разнообразных химических веществ, так как многие из них являются биологическими токсикантами и способны вызвать в организме те или иные неблагоприятные воздействия [1].

Как показано во многих экспериментальных и клинических работах [2], свободно радикальное окисление играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе вызванных воздействием химических веществ. Среди химических веществ, загрязняющих окружающую среду и отнесенных к разряду антропогенотоксинов, одно из приоритетных мест занимает свинец [3,4].

Методы исследования. Определение ДК, ГПЛ, МДА проводили стандартными методами [5].

Результаты исследования. Как показали наши исследования, при легкой степени хронической свинцовой интоксикации содержание в эритроцитах крови ДК, ГПЛ и МДА повысилось соответственно на 141,9%, 59,6% и 94,3% по сравнению с показателями контрольной группы. При средней степени хронической свинцовой интоксикации содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови было выше контрольных показателей соответственно на 193%, 142,7% и 129%. Содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови при тяжелой степени хронической свинцовой интоксикации превысило контрольные значения на 217,3%, 187,6% и 193,8% соответственно.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что при длительном токсическом воздействии ацетата свинца в эритроцитах крови нарастает содержание первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Это подтверждается и литературными данными [1,2].

Применение водного экстракта корня солодки в дозе по 30 мг/кг массы тела в течение 10 дней позволило снизить содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови на 68,8%, 45% и 70%

соответственно, в то время как после базисного лечения эти показатели снизились лишь на 45,7%, 18,3% и 24,8% по сравнению с показателя до лечения.

При применении фитопрепарата рувимина в дозе по 30 мг/кг массы тела в течение 10 дней содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови снизилось соответственно в 1,6-1,7 раза, при этом содержание ГПЛ снизилось до нормы (100%). Таким образом, можно утверждать, что эффективность фитопрепарата рувимина значительно выше, чем у водного экстракта корня солодки при равных дозах применения (таблица 1).

Таблица 1 – Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови под воздействием фитопрепаратов корня солодки и корня донника лекарственного у больных в зависимости от степени хронической свинцовой интоксикации

Группы		Показатели		
		ДК (Отб/мг липидов)	ГПЛ (Отб/мг липидов)	МДА (нмоль/ мг липидов)
Контрольная группа	n=54	0,260±0,003 100%	2,25±0,01 100%	40,3±5,1 100%
2	3	4	5	6
До базисного лечения	35	0,629±0,007 p<0,01 241,9%	3,59±0,08 p<0,05 159,6%	78,3±4,66 p<0,01 194,3%
После базисного лечения	35	0,510±0,04 p<0,05 p ₁ <0,05 196,2%	3,18±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05 141,3%	60,3±2,5 p<0,01 p ₁ <0,05 149,6%
ВЭКС 30мг/кг	35	0,450±0,04 p<0,05 p ₁ <0,05 173,1%	2,58±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05 114,7%	50,3±2,5 p<0,01 p ₁ <0,05 124,8%
Рувимин 30мг/кг	35	0,377±0,019 p>0,05 p ₁ <0,05 145,0%	2,25±0,13 p>0,05 p ₁ <0,01 100%	47,0±2,82 p>0,05 p ₁ <0,01 116,6%
Примечание: p – показатель достоверности в сравнении с контрольной группой; p ₁ – показатель достоверности в сравнении группой до базисного лечения; p ₂ – показатель достоверности в сравнении с группой, принимавшей базисное лечение				

Введение больным с легкой степенью хронической свинцовой интоксикацией в течение 10 дней водного экстракта корня донника лекарственного в дозе также приводило к снижению содержания первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в эритроцитах крови. Однако следует отметить, что если при применении данного фитопрепарата в дозе по 25 мг/кг массы тела эти показатели снизились от первоначальных значений лишь на 72,7%, 49,4% и 74,4% соответственно, то при введении этого препарата в дозе по 50 мг/кг массы тела удалось снизить содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови соответственно на 138,1%, 59,6% и 85,1%, максимально приблизив эти значения к норме.

При применении в качестве лечебного средства в течение 10 дней водного экстракта корня донника лекарственного в дозе по 25 мг/кг и по 50 мг/кг массы тела выявлено, что содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови снизилось соответственно на 108,4%, 73,8%, 78,1% и на 163,4%, 118,3%, 109%, то есть после применения препарата в дозе по 50 мг/кг достигнутый антиоксидантный эффект был выше, чем после применения водного экстракта в дозе по 25 мг/кг массы тела (таблица 2).

ВЫВОДЫ.

Сравнивая эффективность фитопрепарата рувимина, вводимого больным с легкой степенью хронической свинцовой интоксикацией в дозе по 30 мг/кг, и водного экстракта корня донника лекарственного, вводимого в дозе по 50 мг/кг массы тела, нами было установлено, что фитопрепарат рувимин в меньшей степени влияет на снижение содержания ДК в эритроцитах крови, в то время как содержание ГПЛ и МДА в эритроцитах крови изменялось примерно одинаково. При этом эффективность

фитопрепарата рувимина и водного экстракта корня донника лекарственного значительно выше средств, применяемых при базисной терапии.

Таблица 2 – Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови под воздействием фитопрепаратов корня донника лекарственного у больных в зависимости от степени хронической свинцовой интоксикации

Группы		Показатели		
		ДК (Отб/мг липидов)	ГПЛ (Отб/мг липидов)	МДА (нмоль/ мг липидов)
Контрольная группа	n=54	0,260±0,003 100%	2,25±0,01 100%	40,3±5,1 100%
До базисного лечения	35	0,629±0,007 p<0,01 241,9%	3,59±0,08 p<0,05 159,6%	78,3±4,66 p<0,01 194,3%
После базисного лечения	35	0,510±0,04 p<0,05 p ₁ <0,05	3,18±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05 141,3%	60,3±2,5 p<0,01 p ₁ <0,05 149,6%
ВЭКДЛ 25 мг/кг	35	0,440±0,04 p<0,05 p ₁ <0,05 169,2%	2,48±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05 110,2%	48,3±2,5 p<0,01 p ₁ <0,05 119,9%
ВЭКДЛ 50 мг/кг	35	0,270±0,019 p>0,05 p ₁ <0,05 103,8%	2,25±0,13 p>0,05 p ₁ <0,01 100%	44,0±2,82 p>0,05 p ₁ <0,01 109,2%

Примечание:
p – показатель достоверности в сравнении с контрольной группой;
p₁ – показатель достоверности в сравнении группой до базисного лечения;
p₂ – показатель достоверности в сравнении с группой, принимавшей базисное лечение

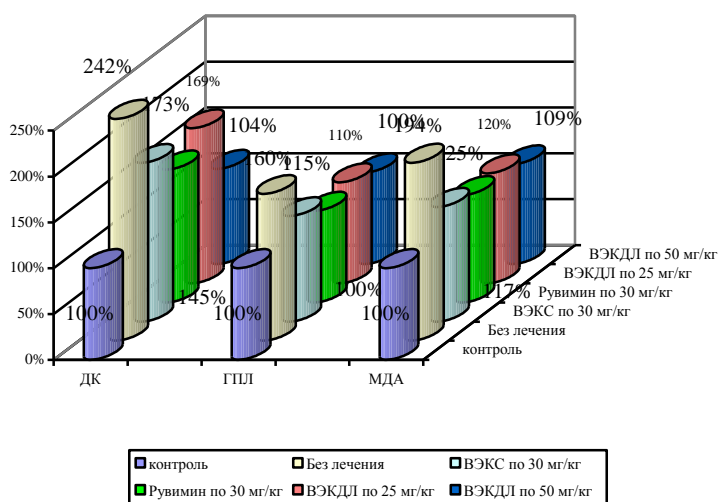


Рисунок 1- Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови под воздействием фитопрепаратов корня солодки и корня донника лекарственного у больных при легкой степени хронической свинцовой интоксикации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Султанбеков З.К., Орунханова Л.М., Пруссакова Т.В. Проблемы охраны здоровья рабочих промышленных предприятий и организаций профпатологической службы в Восточно-Казакстанском регионе //Гигиена труда и мед. экология. – 2006. – № 1. – С. 3-11.

2 Дзугкоева Ф.С., Беликова Л.Р., Дзугкоев С.Г. Влияние свинцовой интоксикации на функциональное состояние почек, перекисное окисление липидов и антиокислительную защиту клетки в эксперименте //Материалы Всероссийского конгресса: Нефрология и диализ сегодня. – Новосибирск, 2003. – Т. 5, № 3. – С. 252.

3 Жумабаев У.А. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови у рабочих свинцового завода с патологией органов дыхания //Наука и образование Южного Казахстана. – 2006. – № 1. – С. 142-144.

4 Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А., Байзакова Б.У. Динамика показателей пероксидации липидов в крови под влиянием донника лекарственного при острой свинцовой интоксикации // Научно-практический журнал «Здоровье и болезнь». – Алматы, 2008.- №6 (72). –С. 160-162.

5 Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма //Спб.: ИКФ-Фолиант;2000.-С.104.

ТҮЙІН

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru

Р.К. Пернебекова– б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

Қорғасынмен созылмалы уыттанудың жеңіл дәрежесінде науқасқа 30 мг/кг дозасында рувимиин фитопрепаратын енгізгенде және дене массасының 50 мг/кг дозасында енгізілген дәрілік жоңышқаның сулы экстрактысының тиімділігін салыстырғанда, рувимиин фитопрепараты аз дәрежеде қан эритроциттеріндегі ДК құрамының азаюына әкелетіні, сол уақытта қан эритроциттеріндегі ГПЛ және МДА құрамы шамалай бірдей өзгеріске ұшырағаны бізбен анықталды. Бұл кезде базисты терапияда қолданатын дәрілерге қарағанда рувимиин фитопрепараты мен дәрілік жоңышқа тамырының сулы экстрактысының тиімділігі жоғары болды.

Кілт сөздер: қорғасынмен уыттану, липидтердің асқын тотығуы, мия тамыры, жоңышқа тамыры.

SUMMARY

N.J. Ormanov-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, ormanov48@mail.ru

A.G. Ibragimova - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru

R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru

L.N. Ormanova - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

Comparing the effectiveness phytomedication ruvimina administered to patients with mild chronic lead intoxication in a dose of 30 mg / kg, and an aqueous extract of Melilotus officinalis root administered in a dose of 50 mg / kg body weight, we have found that fitodrug ruvimin less affected on the reduction of DC in erythrocytes, while in the GPL and MDA content in erythrocytes changed about the same. The effectiveness phytopreparation ruvimina and aqueous extract of the root melilot significantly higher funds used in the basic treatment.

Key words: lead intoxication, lipid peroxidation, licorice root, root clover

УДК 615.916:546.815±616.1/4:615.32

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - к.фарм.ф.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, aygul_ibr@mail.

Р.К. Пернебекова – к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, lyazzatormanova@mail.ru

СОСТОЯНИЕ СВЕРХСЛАБОГО СВЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИЗАТА КРОВИ РАБОТНИКОВ СВИНЦОВОГО ЗАВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ БЕЗ И ПРИ НАЛИЧИИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Изучить состояние сверхслабого свечения гемолизата крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии.

Выводы. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что хемилюминесцентные свойства гемолизата крови работников свинцового завода изменялись в зависимости от стажа работы, то есть повышались в зависимости от продолжительности работы на данном вредном производстве.

Ключевые слова: свехслабое свечение, свинец, бронхо-легочная патология

Введение. Свинец относится к группе тяжелых металлов с переменной валентностью. Этой группе химических элементов отводят важную роль в способности инициировать процессы свободно-радикального окисления и ПОЛ[1]. Известны некоторые фактические результаты по изучению действия свинца и его солей на эти процессы в своих работах Орманов Н.Ж, что свинец способен активировать ПОЛ и свободнорадикальное окисление в эритроцитах, легких, почках и печени [2]. В клинических и экспериментальных исследованиях [2] авторы отмечают однозначное снижение активности каталазы, ГП, СОД и восстановленного глутатиона в эритроцитах и ткани печени под воздействием свинца.

Материалы и методы исследования. Исследование свечения проводилось на аппарате "Хемилюминометр ХЛМЦ-01", разработанном в Киевском радиотехническом институте. В качестве детектора сверхслабого свечения использовался новый фотоэлектронный умножитель ФЭУ-130 (тип "Квантон", Англия), обладающий чувствительностью от 300 до 650 нм.

На первом этапе определялось спонтанное свечение биологических сред организма. На втором этапе определялась интенсивность хемилюминесценции, индуцированной с помощью перекиси водорода по методике Н.Ж. Орманова [3]. Для этого через специальный ввод в кювету добавляли по 0,65 мл 3-%-ного раствора перекиси водорода. После этого наблюдалась характерная кинетика свечения, регистрируемая с помощью КСП-4. Температура среды в ходе опыта поддерживалась на уровне 37⁰С. Основными характеристиками изучаемого процесса хемилюминесценции служили интенсивность спонтанного свечения, а также интенсивность индуцированного свечения. Полученные результаты выражались в имп./с для спонтанного свечения и тыс. имп./5 мин. (общая светосумма) для индуцированного свечения.

Результаты исследования. Уровень спонтанного слабого свечения в гемолизате крови работников свинцового завода зависел не только от стажа работы, но изменялся также при возникновении бронхо-легочных заболеваний (таблица 1, рисунки 1, 2, 3, 4).

Если при стаже работы до 4 лет показатель спонтанного слабого свечения (ПССС) гемолизата крови работников свинцового завода без патологии дыхательных путей повышался на 24%, то при наличии бронхо-легочных заболеваний этот показатель был еще на 24% выше, то есть на 48% выше, чем в контроле (рисунок 1).

Во 2-й группе работников свинцового производства с бронхо-легочными заболеваниями прирост ПССС составил 48% по сравнению с группой без патологии, то есть этот показатель

достиг 172%. ПССС гемолизата крови работников с патологией дыхательных путей составил 208%, то есть повысился на 36% по сравнению с аналогичной группой без патологии и почти в 2,1 раза по сравнению с контролем. При стаже работы 15 лет и свыше ПССС гемолизата крови у работников с заболеваниями дыхательных путей достигал 244%, что было выше контрольного показателя в более чем 2,4 раза и на 44% выше, чем в аналогичной группе без патологии.

Таблица 1 – Хемилюминесцентные показатели гемолизата крови работников свинцового завода с патологией дыхательных путей в зависимости от стажа работы

Группа Показатель %	Контрольная группа	Распределение работников свинцового производства от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии			
		1-я группа (0-4 года)	2-я группа (5-9 лет)	3-я группа (10-14 лет)	4-я группа (15 лет и свыше)
1	2	3	4	5	6
ПССС, (кв/сек)	2,5±0,14 100 %	3,1±0,15 p<0,05 124%	3,5±0,16 p<0,05 140%	4,3±0,18 p<0,05 172%	5,0±0,25 p<0,05 200%
		3,7±0,16 p<0,05 p ₁ <0,05 148%	4,3±0,17 p<0,05 p ₁ <0,05 172%	5,2±0,20 p<0,05 p ₁ <0,05 208%	6,1±0,24 p<0,05 p ₁ <0,05 244%
ОСИС, (10 ³ кв)	10,1±0,61 100 %	12,5±0,62 p<0,05 123,8%	14,1±0,65 p<0,05 139,6%	17,1±0,61 p<0,05 169,3%	20,1±1,0 p<0,05 199%
		14,6±0,46 p<0,05 p ₁ <0,05 144,3%	17,0±0,5 p<0,05 p ₁ <0,05 168,4%	20,5±0,73 p<0,05 p ₁ <0,05 202,8%	25,4±0,86 p<0,05 p ₁ <0,05 251,2%
ССОПР (кв/сек)	33,7±2,3 100 %	41,6±1,9 p<0,05 123,4%	47,0±1,8 p<0,05 139,5%	57,0±2,3 p<0,01 169,1%	67,0±3,3 p<0,01 198,8%
		46,3±1,7 p ₁ <0,05 137,4%	53,9±1,5 p ₁ <0,05 160,1%	65,4±1,8 p ₁ <0,05 194,1%	84,5±1,6 p ₁ <0,05 250,7%
ПХЛИ (у.е.)	1,0±0,05 100 %	1,24±0,06 p<0,05 124%	1,4±0,08 p<0,05 140%	1,72±0,10 p<0,01 172%	2,0±0,12 p<0,01 200%
		1,44±0,05 p ₁ <0,05 144%	1,6±0,06 p ₁ <0,05 160%	1,92±0,08 p ₁ <0,05 192%	2,2±0,07 p ₁ <0,05 220%
Примечание: а) без патологии; б) с патологией, p – показатель достоверности в сравнении с контрольной группой, p ₁ – показатель достоверности в сравнении с группой без патологии.					

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ПССС гемолизата крови работников свинцового производства зависят от стажа работы и значительно выше при наличии бронхо-легочных заболеваний у людей.

Общая светосумма инициированного свечения (ОСИС) также зависит не только от стажа, но и от наличия бронхо-легочной патологии. Так, при стаже работы до 4 лет у работников с бронхо-легочными заболеваниями ОСИС повысилась на 48% по сравнению с контролем и на 24 % в сравнении с группой без патологии с аналогичным стажем (рисунок 2). При стаже работы 5-9 лет у работников с заболеваниями дыхательных путей данный показатель был выше нормы на 72%, то есть на 32% выше, чем в такой же группе без патологии. В 3-й группе с патологией прирост ОСИС

составил 108% по сравнению с контролем, то есть показатель был выше на 36%, чем в аналогичной группе без заболеваний дыхательных путей. При стаже работы 15 лет и свыше ОСИС у работников свинцового завода с бронхо-легочной патологией достигала 244%, то есть была выше нормы в 2,4 раза и на 44% выше в сравнении с аналогичной группой без патологии.

Средняя скорость образования перекисных радикалов (ССОПР) в гемолизате крови работников свинцового завода также зависела не только от стажа работы на вредном производстве, но и значительно возрастала при наличии бронхо-легочной патологии (рисунок 3). Так, при стаже работы до 4 лет данный показатель достигал 137,4%, что было на 14% больше, чем в аналогичной группе сравнения и на 37,4% выше контроля. У работников свинцового завода со стажем работы 5-9 лет и при наличии заболеваний дыхательных путей прирост данного показателя по сравнению с контролем составил 60,1% и был выше на 20,6%, чем в группе сравнения. При стаже работы 10-14 лет ССОПР повысилась на 25% по сравнению с аналогичным показателем в 3-й группе без патологии дыхательных путей и на 94,1% - по сравнению с контролем. В 4-й группе со стажем работы 15 лет и свыше при наличии бронхо-легочных заболеваний ССОПР достигала 250,7%, то есть была выше в 2,4 раза по сравнению с контролем и на 52%, чем в 4-й группе сравнения.

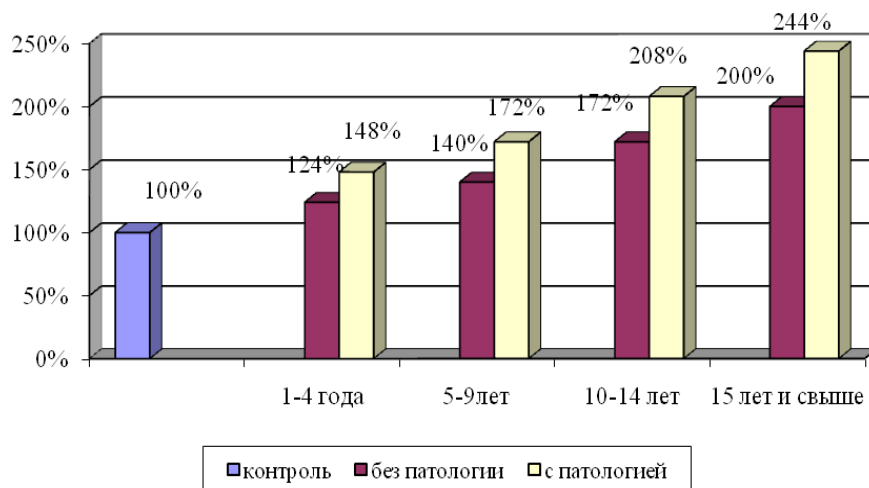


Рисунок 1- Изменение ПСС гемолизата крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

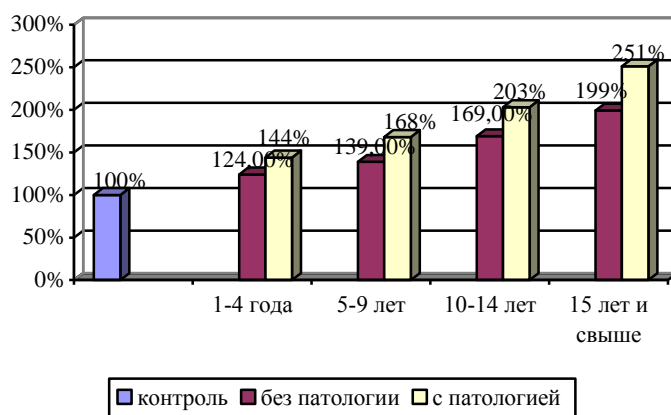


Рисунок 2 - Изменение ОСИС гемолизата крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

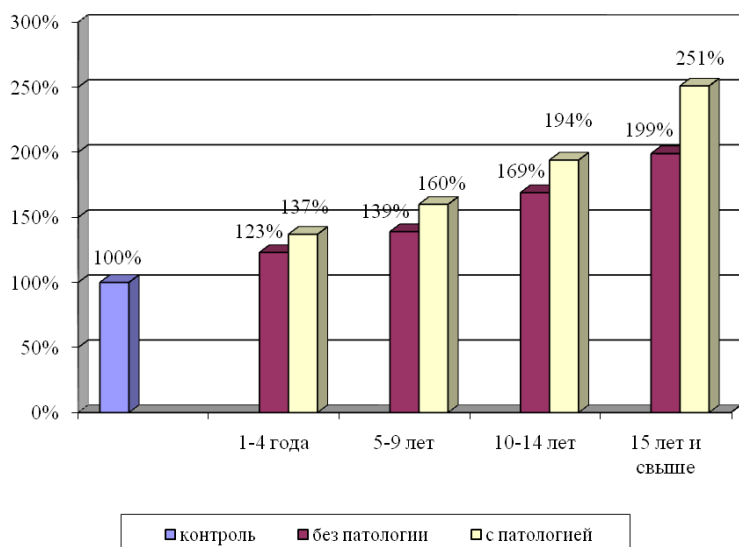


Рисунок 3 - Изменение ССОПР в гемолизате крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

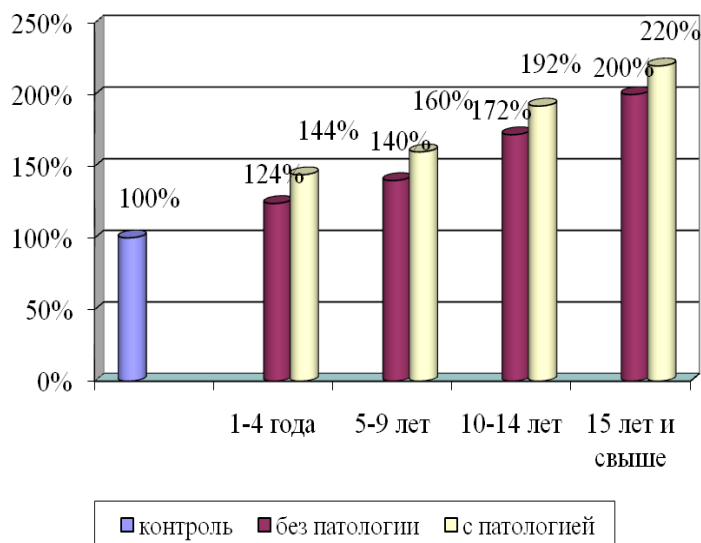


Рисунок 4 - Изменение хемилуминесцентного показателя интоксикации в гемолизате крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

Хемилуминесцентный показатель интоксикации (ХЛПИ) гемолизата крови работников свинцового производства является одним из важнейших показателей, характеризующих вредной воздействию ксенобиотиков на организм человека. Наши исследования показали, что ХЛПИ возрастал не только в зависимости от стажа работы, но также при наличии бронхо-легочной патологии (рисунок 4). Так, в 1-й группе работников свинцового завода с заболеваниями дыхательных путей ХЛПИ гемолизата крови возрастал на 44% по сравнению с контролем, то есть была на 20% больше, чем в такой же группе без патологии. Во 2-й, 3-й и 4-й группах работников с бронхо-легочной патологией ССОПР также превышала значение аналогичного показателя в 2-й, 3-й и 4-й группах без патологии на 20% и составила соответственно 160%, 192% и 220%.

Выводы. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что хемилуминесцентные свойства гемолизата крови работников свинцового завода изменялись в

зависимости от стажа работы, то есть повышались в зависимости от продолжительности работы на данном вредном производстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови у рабочих свинцового завода с патологией органов дыхания //Наука и образование Южного Казахстана. – 2006. – № 1. – С. 142-144.

2 Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А., Байзакова Б.У. Динамика показателей пероксидации липидов в крови под влиянием донника лекарственного при острой свинцовой интоксикации // Научно-практический журнал «Здоровье и болезнь». – Алматы, 2008.- №6 (72). –С. 160-162.

3 Орманов Н.Ж. Использование хемилюминесцентного свойства сыворотки (плазмы) крови для диагностики хронической интоксикации соединениями фосфора. Метод. Рекомендации Шымкент, 1993, с.10

ТҮЙІН

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru

Р.К.Пернебекова– б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

БРОНХ-ӨКПЕ ПАТОЛОГИЯСЫ БАР ЖӘНЕ ЖОҚ ЖҰМЫС СТАЖЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ҚОРҒАСЫН ЗАУЫТЫНЫҢ ЖҰМЫСШЫЛАР ҚАНЫ ГЕМОЛИЗАТЫНЫҢ ЖОҒАРЫ ӘЛСІЗ ЖАРҚЫРАУЫНЫҢ ЖАҒДАЙЫ

Қорғасын өндірісіндегі жұмысшы қан гемоллизатының уыттану хемилюминесценттік көрсеткіші (УХК) адам ағзасына ксенобиотиктердің зиянды әсерлерін сипаттайтын маңызды көрсеткіштерінің бірі болыптабылады. Біздің зерттеулерде УХК жұмыс стажына ғана емес, сондай-ақ бронх-өкпе патология кезінде де өскені көрінді.

Кілт сөздер: әлсіз жарқырау, қорғасын, бронхо-өкпе патологиясы.

SUMMARY

N.J. Ormanov-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, ormanov48@mail.ru

A.G. Ibragimova - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru

R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru

L.N. Ormanova - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

STATE SUPERWEAK GLOW BLOOD HAEMOLYSATE WORKERS LEAD PLANT DEPENDING ON THE LENGTH WORK WITHOUT THE PRESENCE AND BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY

Chemiluminescence index of intoxication (HLPI) hemolysate blood lead production workers is one of the most important indicators of the harmful effects of xenobiotics on the human body. Our studies have shown that increased HLPI not only depending on length of service, but also in the presence of respiratory pathology.

Key words: svehslaboe glow lead, broncho-pulmonary pathology

УДК 615.916:546.815±616.1/4:615.32

Н.Ж. Орманов – д.м.н., профессор, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, ormanov48@mail.ru

А.Г. Ибрагимова - к.фарм.ф.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, aygul_ibr@mail.

Пернебекова Р.К. – к.б.н., ассоциированный профессор (доцент), Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, rakhat_71@mail.ru

Л.Н. Орманова – к.м.н., и.о. доцента, Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, lyazzatormanova@mail.ru

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В КРОВИ РАБОТНИКОВ СВИНЦОВОГО ЗАВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ И НАЛИЧИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Изучить состояние антиоксидантных систем в крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы и наличия заболеваний дыхательных путей.

Выводы. Благодаря полученным результатам нами установлено, что не только продолжительность работы на свинцовом заводе влияет состояние антиоксидантных свойств крови, но и наличие бронхолегочной патологии существенно уменьшает содержание α -токоферола в крови и снижает показатели АРА и АОА.

Ключевые слова: антиоксидантная система, свинец, заболевания дыхательных путей

Введение. Полиорганность поражений при свинцовой интоксикации в последние годы привлекла внимание исследователей к изучению роли свободно-радикального окисления липидов. В эксперименте убедительно доказана роль активации перекисного окисления липидов и подавления ферментов антиоксидантной системы в патогенезе свинцовой интоксикации [1]. Это подтверждено также исследованием большого числа стажированных рабочих свинцового производства и больных хронической свинцовой интоксикацией [2,3]. По аналогичному механизму действует свинец и на систему крови.

Методы исследования. Активности супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы и глутатионредуктазы в крови определяли по стандартным методами [4].

Результаты исследования. Изменение содержания в плазме и эритроцитах крови природного антиоксиданта и состояние АРА и АОА крови работников свинцового завода при наличии бронхолегочной патологии. Результаты исследования представлены в таблице и рисунках 1, 2,3, 4.

При свинцовой интоксикации у работников свинцового завода с заболеваниями дыхательных путей содержание витамина Е в плазме и эритроцитах крови заметно снижалось.

Так, при стаже работы до 4 лет содержание витамина Е в плазме и эритроцитах крови работников свинцового производства при наличии бронхо-легочных заболеваний снижалось соответственно до 71,7% и 69,9% в пересчете на показатели контрольной группы (100%), что было ниже соответствующих показателей в группе сравнения без патологии на 18,0% и 18,3%.

При стаже работы 5-9 лет у работников свинцового производства с патологией дыхательных путей содержание природного антиоксиданта в плазме крови снизилось на 37,2% от контроля и достигло 62,8%, в эритроцитах крови содержание витамина Е снизилось на 41,2% и достигло лишь 58,8%. Таким образом, содержание витамина Е в плазме и эритроцитах крови работников с бронхо-легочной патологией было ниже аналогичных показателей в группе без патологии соответственно на 17,9% и 16,6%.

У работников 3-й группы с заболеваниями дыхательных путей и стажем работы 10-14 лет содержание α -токоферола в плазме и эритроцитах крови снизилось по сравнению с контролем на 45,7% и 45,5% соответственно, то есть данные показатели были ниже, чем в группе сравнения без патологии. При стаже работы 15 лет и свыше снижение содержания витамина Е в плазме и эритроцитах крови работников с заболеваниями дыхательных путей по сравнению с контролем

составило соответственно 50,7% и 54,0%, в то время, когда снижение данных показателей в 4-й группе без патологии составило соответственно 41,7% и 41,2%.

Таблица – Состояние антиоксидантных систем в крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы и наличия заболеваний дыхательных путей

Показатель	Антиоксидантные системы			
	α-токоферол (мкг/г)		АРА плазмы (у.е.)	АОА плазмы (у.е.)
Группа %	В плазме	В эритроцитах		
Контрольная группа	2,23±0,04 100%	0,544±0,012 100%	57,3±0,03 100%	37,7±0,20 100%
1-я группа (стаж работы до 4 лет)	2,0±0,08 p<0,05	0,48±0,02 p<0,05	51,5±2,5 p<0,05	33,9±1,4 p<0,05
а) без патологии	89,7%	88,2%	89,9%	89,9%
б) с патологией	1,6 ± 0,06 p < 0,05 71,7%	0,38 ± 0,01 p < 0,05 69,9%	40,2 ± 1,6 p < 0,05 70,2%	26,7 ± 2,1 p < 0,05 70,8%
2-я группа (стаж работы 5-9 лет)	1,8±0,09 p<0,05	0,41±0,01 p<0,05	46,1±2,3 p<0,05	20,4±1,7 p<0,05
а) без патологии	80,7%	75,4%	80,5%	54,1%
б) с патологией	1,4 ± 0,06 p < 0,05 62,8%	0,32 ± 0,01 p < 0,05 58,8%	36,1 ± 1,4 p < 0,05 63,0%	15,8 ± 1,0 p < 0,05 41,9%
3-я группа (стаж работы 10-14 лет)	1,52 ± 0,09 p<0,05	0,36±0,01 p<0,05	40,1±2,0 p<0,05	18,1±1,5 p < 0,05
а) без патологии	68,2%	66,2%	70,0%	48,0%
б) с патологией	1,21 ± 0,06 p < 0,05 54,3%	0,28 ± 0,01 p < 0,05 51,5%	32,0 ± 1,6 p < 0,05 55,8%	13,9 ± 1,1 p < 0,05 36,9%
4-я группа (стаж работы 15 лет и свыше)	1,30±0,05 p<0,05	0,32±0,02 p<0,05	36,0±2,0 p<0,05	14,7±1,2 p<0,05
а) без патологии	58,3%	58,8%	62,8%	39,0%
б) с патологией	1,1 ± 0,04 p < 0,05 49,3%	0,25 ± 0,02 p < 0,05 46,0%	28,1 ± 1,1 p < 0,05 49,0%	11,7 ± 0,96 p < 0,05 31,0%

Примечание: p – показатель достоверности по сравнению с контрольной группой

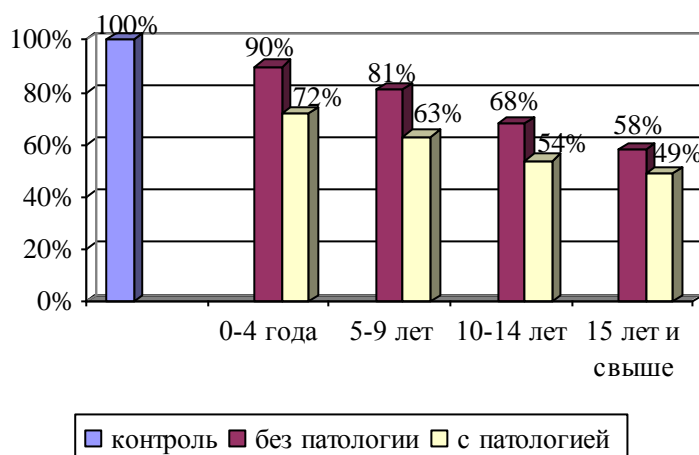


Рисунок 1- Изменение содержания α-токоферола в плазме крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

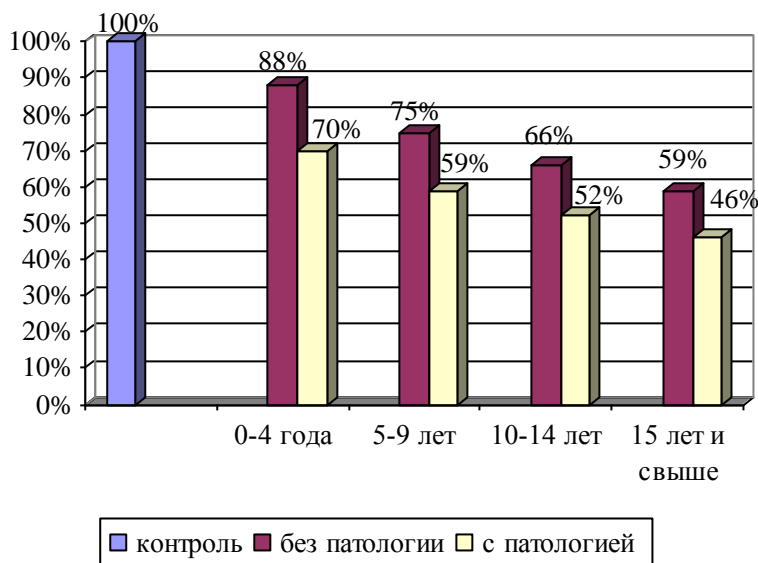


Рисунок 2 - Изменение содержания α -токоферола в эритроцитах крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

Показатели АРА и АОА в крови (в плазме и эритроцитах) работников свинцового завода также находятся в зависимости от стажа работы. Ситуацию усугубляет также наличие бронхо-легочной патологии (рисунки 10, 11).

Так, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в 1-й группе со стажем работы до 4 лет при наличии заболеваний дыхательных путей уровни АРА и АОА снизились до 70,2% и 70,8% соответственно, тогда как эти показатели в аналогичной группе без патологии снизились лишь на 10,1% по сравнению с контролем.

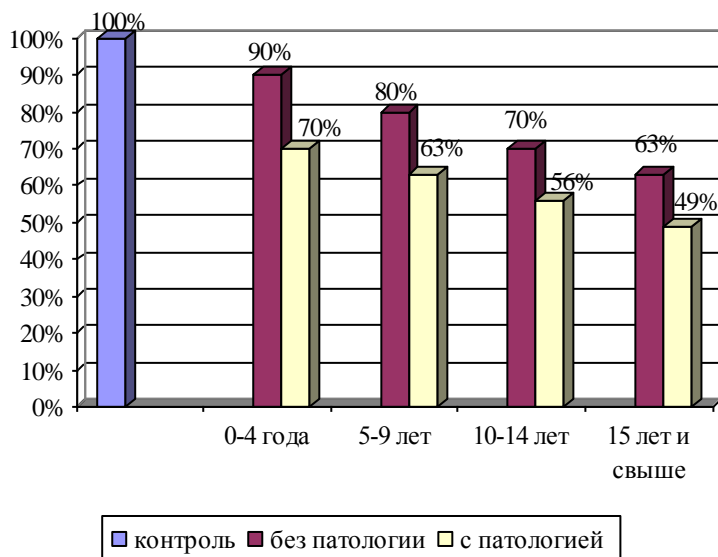


Рисунок 3 - Изменение уровня АРА в плазме крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

Во 2-й группе работников свинцового завода при наличии бронхо-легочной патологии снижение уровней АРА и АОА достигло соответственно до 63,0% и 41,9% по сравнению с контролем, то есть было ниже, чем в группе сравнения соответственно на 17,5% и 12,2%. При стаже работы 10-14 лет на указанном вредном производстве показатели АРА и АОА составили 55,8% и 36,9% соответственно, то есть были ниже контроля соответственно на 44,2% и 63,1% и ниже показателей в группе сравнения на 14,2% и 11,1%. В 4-й группе при стаже работы 15 лет и свыше при наличии патологии дыхательных путей уровни АРА и АОА снизились до 49,0% и 31,0% соответственно и были ниже, чем в группе сравнения без патологии на 13,8% и 8,0%.

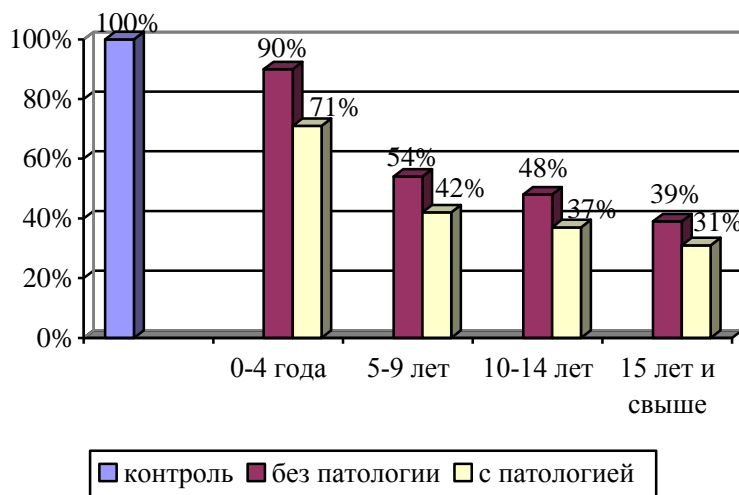


Рисунок 4 - Изменение уровня АОА в плазме крови работников свинцового завода в зависимости от стажа работы без и при наличии бронхо-легочной патологии

ВЫВОДЫ.

Благодаря полученным результатам нами установлено, что не только продолжительность работы на свинцовом заводе влияет на состояние антиоксидантных свойств крови, но и наличие бронхолегочной патологии существенно уменьшает содержание α -токоферола в крови и снижает показатели АРА и АОА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Дзугоева Ф.С., Беликова Л.Р. Дзугоев С.Г. Влияние свинцовой интоксикации на функциональное состояние почек, перекисное окисление липидов и антиокислительную защиту клетки в эксперименте //Материалы Всероссийского конгресса: Нефрология и диализ сегодня. – Новосибирск, 2003. – Т. 5, № 3. – С. 252.
- 2 Жумабаев У.А. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови у рабочих свинцового завода с патологией органов дыхания //Наука и образование Южного Казахстана. – 2006. – № 1. – С. 142-144.
- 3 Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А., Байзакова Б.У. Динамика показателей пероксидации липидов в крови под влиянием донника лекарственного при острой свинцовой интоксикации // Научно-практический журнал «Здоровье и болезнь». – Алматы, 2008.- №6 (72). –С. 160-162.
- 4 Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма //Спб.: ИКФ-Фолиант;2000.-С.104.

ТҮЙІН

Н.Ж. Орманов – м.ғ.д., профессор, Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, ormanov48@mail.ru
А.Г. Ибрагимова - фарм.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, aygul_ibr@mail.ru

Р.К. Пернебекова – б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (доцент), Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, rakhat_71@mail.ru
Л.Н. Орманова – м.ғ.к., доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, lyazzatormanova@mail.ru

**ЖҰМЫС СТАЖЫНА ЖӘНЕ ТЫНЫС АЛУ ЖОЛДАРЫНЫҢ СОСТОЯНИЕ
АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В КРОВИ РАБОТНИКОВ СВИНЦОВОГО ЗАВОДА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ И НАЛИЧИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЕЙ**

Алынған нәтижелердің арқасында бізбенен қорғасын зауытындағы жұмыс істеу ұзақтығына қанның антиотықтырғыш жүйесі ғана емес, сондай-ақ бронх-өкпе патологиясының болуы қандағы α -токоферол құрамы мен АРБ және АТЖ көрсеткіштерін төмендетеді.

Түйін сөздер: антиотықтырғыш жүйе, қорғасын, тыныс алу жолдарының аурулары

SUMMARY

N.J. Ormanov-MD, PhD, Professor, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, ormanov48@mail.ru

A.G. Ibragimova - Candidates Prarmaceutical sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, aygul_ibr@mail.ru

R.K. Pernebekova- Candidates Biological sciences, Associate Professor (docent), South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, rakhat_71@mail.ru

L.N. Ormanova - Candidates Medicinal sciences, Docent, South Kazakhstan State Pharmaceutical academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, lyazzatormanova@mail.ru

**STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEMS IN BLOOD OF WORKERS OF LEADEN
PLANT IN DEPENDENCE ON EXPERIENCE OF WORK AND PRESENCE OF DISEASES OF
RESPIRATORY TRACTS**

Thus, thanks to the results we have found that not only the duration of the impact on the lead plant state of antioxidant properties of blood, but also the presence of bronchopulmonary diseases significantly reduces the content of α -tocopherol in the blood and reduces the performance ARA and AOA.

Key words: antioxidant system, lead, diseases of respiratory tracts

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА, БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
J. Jampilek, I. Zadrazilova, J. Kos, T. Gonec DESIGN, SYNTHESIS AND ANTI-STAPHYLOCOCCUS ACTIVITY OF HYDROXYNAPHTHALENECARBOXYANILIDES	3
С.А. Анищенко, Н.Ю. Бевз, В.А. Георгиянц РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ	7
Н.Ю. Бевз, А.В. Криванич, В.А. Георгиянц, РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА В ТАБЛЕТКАХ	11
А.К. Бошкаева, Р.А. Омарова, Қ.К. Кожанова, С.Ш. Шакеев, А.Д. Масакбаев ПЕНИЦИЛЛИНАЦИЛАЗА ФЕРМЕНТІН БӨЛІП АЛУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚҰРАСТЫРУ	14
А.В. Давлетьярова, Г.Р. Хайретдинова, А.Р. Валиева ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЭЖХ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИМЕ	18
Н.Ю. Бевз, О.А. Вислоус, В.А. Георгиянц КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА В ТАБЛЕТКАХ ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ	20
В.И. Гегечкори, О.Ю. Щепочкина, Б.М. Пятин ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА В РАЗРАБОТКЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ	24
В.А. Георгиянц, В.Н. Кушнирук, Н.В. Гарная ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В КАПСУЛАХ, СОДЕРЖАЩИХ АМИЗОН	27
Елагин П.И., Дударев В.Г., Фридман И.А. ПОЛУЧЕНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАМИДОВ ДИГАЛОГЕНСАЛИЦИЛОВЫХ КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАГЕНТОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ	30
Т.Б. Байзолданов, А.С. Кожамжарова, Х.М. Илахунов ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО Г. АЛМАТЫ В ПЕРИОД ВРЕМЕНИ С 2000 ПО 2010 ГГ.	34
Т. Н. Комаров, Г.В. Раменская, Е.С. Мельников ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ	38
В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ: ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ	41
Н.Н. Макарова, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ	44
Е.С.Мельников, Г.В.Раменская, Т.Н.Комаров ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БИСОПРОЛОЛ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС	47
А.Ю.Савченко, Г.В.Раменская ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ТИОЗОНИД	50

Г.Д. Слипченко, В.А. Бовтенко ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО СУХОГО МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	53
О.И. Терёшкина, Г.В. Раменская ВЛИЯНИЕ СОСТАВА СОВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА БЕЗОПАСНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ	57
Л.Л. Шамаль, Г.В. Раменская СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ТЕМОЗОЛОМИДА, ИМАТИНИБА И КАПЕЦИТАБИНА <i>IN VITRO</i>	60
А.Б. Шукирбекова, К.С. МаксUTOва, Г.А. Куатканова, З.И. Турсынбаева ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТРОПИКАМИДА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА	63
Урмашев Б.А., Мурзанова Д.А., Сопбекова А.О. ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ ХИМИЯДАН СӨЖ ҰЙЫМДАСТЫРУ ЖӘНЕ БАҒАЛАУ БАРЫСЫНДАҒЫ ӘДІС-ТӘСІЛДЕР	67
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ: ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	71
Ш.Р. Халилова КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИЗОФЛАВОНОИДОВ В СУХОМ ЭКСРАКТЕ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО	
В.К. Яковенко ОЦЕНКА РИСКОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	75
С.Х. Закиров, З.Ш. Мухидова, К.Дж. Кучербаев РОСТОВАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРПЕНОИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ	78
С.Х. Закиров, З.Ш. Мухидова, К.Дж. Кучербаев ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АРТИШОКА И ТОПИНАМБУРА	80
П.Г. Косымбетов, Б. Бектурсынов, Б.М. Бекполатова ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ РАСТЕНИЙ РОДА <i>LAGOSCHILUS</i> НА СКОРОСТЬ СВЕРТЫВАНИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ	82
А.А. Мамекова, К.Дж. Кучербаев, Б.К. Махатов, А.К. Патсаев, Т.М. Сейлханов, А.А. Мирхаликов ВЫДЕЛЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ИЗ РАСТЕНИЯ АСТРАГАЛ ТУРЧАНИНОВА	85
Кадишаева Ж.А., А.К. Патсаев, Махатов Б.К., Сейлханов Т.М., Дж. Кучербаев ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КОТОВНИКА МЕЛКОЦВЕТКОВОГО ФЛОРЫ ЮЖНОГО КАЗАХСТАНА	89
Ш.Р. Абзалов, М.Х. Турсунова О ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО И ЖИДКОГО ЭКСТРАКТОВ АРТИШОКА ПОЛЕВОГО	91
Н.Б. Арипова, Х.М. Комилов СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ	94
С.Е. Келімханова, Л.Г. Сатаева, Н. Нургалиева ҚАМБА ЗІЯНКЕСТЕРІН ДӘРЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНДА ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІНЕ ШОЛУ	97
Жакипбекова Г.С., Тургымбаев С.Ы., Шарипова Т. ИЗУЧЕНИЕ АНТИПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КОРНЯ СОЛОДКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	100
Ж.Е. Айменова, У.Н. Зайнутдинов, А.Д. Матчанов	103

ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА РАСТЕНИЯ LAGOSCHILUS INEBRIANS	
Г.Т. Мурзалиева, М.Ю. Ишмуратова ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ARTEMISIA SIEVERSIANA WILLD. (ASTERACEAE)	106
Г.А. Туребекова, А.К. Патсаев, Б.К. Махатов, К.Н. Дауренбеков ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЗОПНИКА ИВОЛИСТНОГО (PHLOMIS SALICIFOLIA), ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ	109
Б.Р. Тасжанов, А.К. Патсаев, Б.К. Махатов, К.Дж. Кучербаев, Т.М. Сейлханов, Ж.А. Кадишаева ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАСТЕНИЯ АСТРАГАЛА СИВЕРСА	112
Т.С. Серикбаева, А.К. Патсаев, Б.К. Махатов, Ж.С. Токсанбаева БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА АЗИАТСКОГО	115
Ж.С.Токсанбаева, Б.К. Махатов, С.К. Сейдалиева ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАСТЕНИЙ РОДОВ COUSINIA И ARTEMISIA	118
Бухарбаева А.Е., Патсаев А.К., Махатов Б.К., Сейлханов Т.М., Кучербаев К.Дж., Анес А.Т. ВЫДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИТЕРПЕНОИДОВ ИЗ РАСТЕНИЯ ASTRAGALUS ALOPECIAS PALL. ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ	120
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова ФОСФОРДЫҢ УЫТТЫ ӘСЕРІНЕН ЖАНУАРЛАРДЫҢ ТІРШІЛІГІН САҚТАП ҚАЛУЫНЫҢ, ӨМІР СҮРУІНІҢ ОРТАША ҰЗАҚТЫҒЫНЫҢ ЖӘНЕ ӨЛІМГЕ ӘКЕЛЕТІН ОРТАША ДОЗАСЫНЫҢ КСЕНОБИОТИККЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ЖАҒДАЙЫ	124
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова САРЫ ФОСФОРДЫҢ СУЛЫ ҚАЛҚЫМАСЫНЫҢ ЖАНУАРЛАРДЫҢ КСЕНОБИОТИККЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ DL ₅₀ МӨЛШЕРІ	127
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Н.Р. Сырманова ФОСФОРҒА СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ЖАНУАРЛАР ҚАНЫНДАҒЫ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА ЖӘНЕ КАТАЛАЗА ФЕРМЕНТЕРІНІҢ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІНІҢ ФОСФОРМЕН ЖІТІ УЫТТАНУЫ КЕЗІНДЕГІ ӨЗГЕРІСТЕРІ	129
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова ФОСФОРҒА СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ЖАНУАРЛАР ҚАНЫНДАҒЫ α-ТОКОФЕРОЛДЫҢ МӨЛШЕРІНІҢ ФОСФОРМЕН ЖІТІ УЫТТАНУЫ КЕЗІНДЕГІ ЖАҒДАЙЫ	132
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ КОРНЯ СОЛОДКИ И КОРНЯ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО НА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ПАРАМЕТРОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ	135
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ КОРНЯ СОЛОДКИ И ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ	140
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова СОСТОЯНИЕ СВЕРХСЛАБОГО СВЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИЗАТА КРОВИ РАБОТНИКОВ СВИНЦОВОГО ЗАВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ БЕЗ И ПРИ НАЛИЧИИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ	144
Н.Ж. Орманов, А.Г. Ибрагимова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В КРОВИ РАБОТНИКОВ СВИНЦОВОГО ЗАВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ И НАЛИЧИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	149

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК
ЮКГФА»

1. Для издания принимаются только ранее не опубликованные статьи, соответствующие тематике журнала. Статья должна набираться в редакторе MS WORD WINDOWS^{XP}.
2. Параметры, общие для всего текста: размер листа-формат-A4. Поля: верхний-3,0 см, слева, справа, нижний по 2,5 см.
3. Размеры шрифтом: текст статьи – пикс, формулы – пикс, таблицы -10 пикс, список литературы -10 пикс, резюме -10 пикс. Тип шрифта: -Times New Roman (желательно). Межстрочный интервал -1.
4. На первый строке листа слева обязательно указать УДК (каз. ОӘК), через строку – в центре – строчными буквами – инициалы и фамилии авторов, ученое звание (не более 3-х, если из одного вуза, не более 5, если из разных организаций), на следующей строке – в центре – строчными буквами указать название ВУЗа или организации, через запятую указать город, республика, э/почту **e-mail:** _____, через строку – в центре – ПРОПИСНЫМИ ЖИРНЫМИ буквами – название статьи; **Аннотация на языке статьи (7 строк). Обязательно указать ключевые слова(5 слов).**
5. Через строку – текстовый материал. Текстовый материал научной статьи обязательно должен иметь в своей структурной схеме следующее: Цель исследования. Материалы и методы. Результаты и обсуждение. Выводы.
6. Через строку – Литература. Библиографическая часть должна быть представлена библиографическими ссылками и библиографическими списками, оформленными согласно ГОСТ 7.1-2003. При этом автор отвечает за достоверность сведений, точность цитирования и ссылок на источники (в списке литературы не указывать монографии, газетные статьи, указы, постановления, отчеты). **Ссылки только на первоисточник и на свежие источники, то есть на статьи за последние годы в журналах с импакт-фактором, индексируемые в базе Scopus, для фармацевтов – за последние 2-3 года.** Номера ссылок на литературу по тексту статьи должны точно соответствовать номерам в списке литературы.
7. Через строку – Түйін – Далее название статьи, через строку Ф.И.О., через строку место работы; через строку краткое изложение основных результатов работы (все на казахском языке). Затем идет Summary через строку название статьи, через строку Ф.И.О., через строку место работы, через строку через строку краткое изложения основных результатов работы (все на английском языке). Резюме должно быть написано лаконично (7-10 строк) и отражать основные результаты работы и вытекающие из них выводы. **Авторы обязаны обеспечить точность и правильность переводов.**
8. Рисунки и графики выполняются при помощи графического редактора четко, в черно-белом цвете. Рисунки, графики, выполненные без помощи графических редакторов и фотографии выполняются на белой бумаге и необходимо оформлять с указанием места их расположения в тексте.
9. Рисунок должен обеспечивать ясность передачи всех деталей. Минимальный размер рисунка 100x170 мм. Обозначения на рисунках даются в русской и латинской транскрипциях.
10. Если в формулах и обозначениях используется буквы и символы греческого алфавита, индексы и подиндексы, необходимо на полях распечатанной статьи дать пояснения (названия букв, индекс или подиндекс и т.д.), аналогично для сокращений также дать пояснения.
11. В редакцию необходимо представлять 2 экземпляра распечатанной статьи, с указанием текстового редактора, в котором она набиралась, а также диск с записью файла статьи. Диски должны быть проверены на работоспособность и отсутствие вирусов, на диске не должно быть, кроме файла статьи, лишней информации. На диске и на распечатке необходимо карандашом написать имя файла. Второй экземпляр распечатанной статьи должен быть подписан всеми авторами. **Авторы статьи должны обязательно указать, что дают согласие нести ответственность за плагиат.**
12. Объем статьи не должен превышать 2-3 страниц, выполненных согласно требованиям к журналу.
13. Направляемый в редакцию материал должен сопровождаться сопроводительным письмом, экспертным заключением организации, где выполнялась работа.
14. Направленная в редакцию статья обязательно должна иметь сведения об авторах: инициалы и фамилии авторов, название статьи, развернутое название организации, электронный почтовый адрес (с кем в дальнейшем должна идти переписка), почтовый адрес, телефон (факс), подразделение в котором работает автор (лаборатория или кафедра), должность автора, ученая степень в ученое звание автора, адрес электронной почты.
15. Статья, направленная авторам на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде (в 2-х экз.) с ответом на все замечания рецензентов вместе с ее первоначальным вариантом в согласованные с редакцией строки. Статьи, не соответствующие требованиям журнала, не принимаются.