

МОЗ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Лабораторія промислової токсикології

«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»

*Збірник
Випуск 1, 2 (16)*

*Присвячується до 95-річчя академіка НАМН України,
члена-кореспондента НАН України, професора,
доктора медичних наук, лауреата державної премії
в галузі науки і техніки
ІСААКА МИХАЙЛОВИЧА ТРАХТЕНБЕРГА*

Львів — 2018 р.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Випуск 1, 2 (15) – 2018

Збірник наукових праць заснований у 1995 році

Редакційна колегія:

Головний редактор: Б.П. Кузьмінов

Заст. головного редактора: Т.С. Зазуляк

Відповідальний секретар: О.М. Колінковський

Технічний редактор: О.М. Чайківська

Редакційна рада:

О.Д. Луцик (Львів)

В.П. Андрющенко (Львів)

Є.Я. Склярів (Львів)

М.Р. Гжегоцький (Львів)

Л.М. Шафран (Одеса)

І.В. Завгородній (Харків)

Н.М. Дмитруха (Київ)

Ю.О. Соболев (Мінськ)

І.В. Сергета (Вінниця)

М.І. Мізюк (Івано-Франківськ)

Адреса редакції

79010, м. Львів-10, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

тел. (032) 260-09-06, <http://appm.meduniv.lviv.ua>,

E-mail: zbirka.profmed@gmail.com

Засновник:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Збірник зареєстрований Міністерством юстиції України

(Свідоцтво: Серія КВ № 21726-11626Р від 02.11.2015 р.)

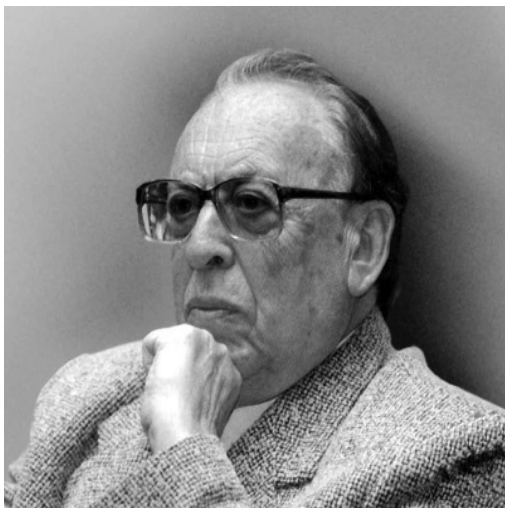
ЗМІСТ

На варті профілактичної медицини (до ювілею академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України, професора, доктора медичних наук, Лауреата Державної премії в галузі науки і техніки ІСААКА МИХАЙЛОВИЧА ТРАХТЕНБЕРГА)	4
Парадоксальна токсичність як актуальний напрямок сучасної токсикології <i>Лотоцька-Дудик У.Б., Крук Н.О.</i>	8
Запашні речовини у виробничому середовищі: проблеми та перспективи регламентування <i>Туркіна В.А.</i>	15
Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка гербіцидів класу сульфонілсечовини на прикладі нікосульфурону і римсульфурону. <i>Грушка О.І., Туркіна В.А., Призиглей Г.В.</i>	25
Наукове обґрунтування ОБРВ метонату в повітрі робочої зони. <i>Кузьмінов Б.П., Зауляк Т.С., Призиглей Г.В., Туркіна В.А., Кузьмінов О.Б., Грушка О.І.</i>	35
Контроль вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони на ділянці з виробництва лікарського засобу нафтизин <i>Кузьмінов Б.П., Зауляк Т.С., Швец І.А., Кузьмінов О.Б.</i>	45
Нітроксолін – історія, чи перспектива... <i>Кузьмінов Б.П., Платонова І.Л., Яськів Г.І.</i>	53
Механізм біологічної дії, фармакологічні та токсикологічні ефекти впливу метонату (огляд літератури). <i>Призиглей Г.В.</i>	66
Первинна токсикологічна оцінка концентрату мастильно-холодильного (КМХ 20) <i>Туркіна В.А., Альохіна Т.А.</i>	76
The <i>in vitro</i> antibacterial properties of the ethanolic extracts obtained from the leaves of various ficus species (moraceae) against β -lactamase producing <i>pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> strain <i>Halyna Tkachenko, Anna Góralczyk, Olha Kasiyan, Lyudmyla Buyun,</i> <i>Vitaliy Honcharenko, Andriy Prokopiv, Zbigniew Osadowski.</i>	83
Антибактеріальні препарати групи хінолонів (огляд літератури) <i>Яськів Г.І.</i>	103
Ускладнений деструктивний поліоніхомікоз з вторинною інкарнацією нігтя: аналіз клінічного досвіду комплексного лікування <i>Вергун А.Р., Кульчицький В.В., Парацук Б.М., Ковальська М.С., Вергун О.М.</i>	115
Авторський показник	124

НА ВАРТІ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ
(до ювілею академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН
України, професора, доктора медичних наук, лауреата Державної
премії в галузі науки і техніки

ІСААКА МИХАЙЛОВИЧА ТРАХТЕНБЕРГА)

11 листопада виповнилося 95 років з дня народження і 70 років наукової, педагогічної й громадської діяльності видатного українського вченого в галузі медицини праці та профілактичної токсикології, академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України, заслуженого діяча науки України, професора, доктора медичних наук, лауреата Державної премії в галузі науки і техніки Ісаака Михайловича Трахтенберга.



Ім'я видатного гігієніста, токсиколога, педагога вищої школи, доктора медичних наук, професора Ісаака Михайловича Трахтенберга добре відоме як у наукових, так і практичних медичних колах. Науковці-гігієністи та токсикологи, фахівці з профілактичної медицини добре знайомі з його науковою та педагогічною діяльністю.

Ісаак Михайлович Трахтенберг народився 11 листопада 1923 р. у Житомирі. У 1940 р. Закінчивши київську середню школу № 44., у 1940 р. стає студентом філологічного факультету Київського університету. Із 1941 р. навчається у Київському медичному інституті, який під час війни евакуювали у місто Челябінськ. Заняття в інституті поєднував із роботою інструментальника на будівництві заводу оборонної промисловості. У той же час пройшов 110-годинну підготовку стрільця ВУС-1.

Повернувшись до Києва у 1944 р., продовжує навчання у медичному інституті, після закінчення якого вступає до аспірантури при кафедрі гігієни праці, якою керував Л. І. Медведь. У 1947–1948 р.р. Ісаак Михайлович брав участь у перших повоєнних наукових форумах з профілактичної медицини (XII Всесоюзний і V Український з'їзд гігієністів, епідеміологів, мікробіо-

логів, інфекціоністів). У 1948 р. Республіканською протиепідеміологічною комісією був призначений уповноваженим із проведення протиепідемічних заходів Залізничного району м. Києва. У тому ж році був нагороджений медаллю «За доблесну працю у Великій Вітчизняній війні 1941–1945 рр.».

У 1951 р. Ісааку Михайловичу було присвоєно науковий ступінь кандидата медичних наук і він був зарахований на посаду асистента кафедри гігієни праці Київського медичного інституту. З 1951 по 1955 р.р. працює під керівництвом члена-кореспондента Академії медичних наук СРСР Г. Х. Шахбазяна.

В 1956 р. І. Трахтенбергу було присвоєно вчене звання доцента, у 1961 р. - науковий ступінь доктора медичних наук, у 1966 р. - вчене звання професора.

Розробка проблем впливу на організм екзогенних чинників малої інтенсивності стала одним з основних напрямів наукових досліджень І. М. Трахтенберга. За його ініціативою виходить колективна праця під назвою «Вопросы промышленной и сельскохозяйственной токсикологии» (1964 р.). Наприкінці шестидесятих років минулого століття виходить монографія І. М. Трахтенберга «Хроническое воздействие ртути на организм» (1969 р.), яка отримала широке визнання фахівців як в Україні, так і поза її межами.

І. М. Трахтенберг одним із перших вітчизняних гігієністів і токсикологів розпочинає гігієнічні дослідження полімерів. Ці дослідження узагальнені в колективній монографії за його редакцією «Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов». Він також проводить дослідження з питань фізіології розумової праці, вивчення механізму «сеченівського феномена», взаємозв'язку втоми та відновлення. За підсумками проведених досліджень опубліковано низку наукових робіт, у 1970 р. в співавторстві з членом-кореспондентом АМН СРСР Г. Х. Шахбазяном виходить підручник «Гигиена умственного труда», а в 1971 р. – монографія «Гигиена умственного труда».

У 1972 році І. М. Трахтенберг переходить на науково-дослідницьку роботу в Київський НДІ гігієни праці і профзахворювань МОЗ України (нині ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»). Увесь подальший науковий шлях вченого пов'язаний з цією відомою установою. Тут було організовано лабораторію промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин, яку очолив Ісаак Михайлович. Колектив лабораторії під його керівництвом вже понад 40 років успішно розробляє актуальні проблеми медицини праці, профілактичної токсикології, медичної екології. Слід відзначити, що в діяльності лабораторії з самого початку був закладений принцип органічного поєднання постановки експерименту на тваринах з гігієнічними спостереженнями безпосередньо за умов виробництва.

Працюючи в Інституті, І. М. Трахтенберг продовжив експериментально-токсикологічні і клініко-гігієнічні розробки проблеми «ртутної небезпеки». Результати цих багаторічних досліджень узагальнені в значній кількості

публікацій, а також у монографії «Ртуть и ее соединения в окружающей среде» (1990 р.). У подальшому наукові інтереси Ісаака Михайловича та очолюваного ним колективу були зосереджені на вивченні впливу на організм інших важких металів – свинцю, кадмію, кобальту, хрому, міді, а згодом на перший план вийшли питання комбінованої дії важких металів і радіації.

З ім'ям І. М. Трахтенберга пов'язане також коло питань з обґрунтування проблеми норми в профілактичній токсикології. Результати цих досліджень опубліковано в наукових монографіях, одна з яких – «Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте» (1978 р.), яка також була видана за кордоном (1984 р.). Розвитком цього наукового напрямку стала колективна монографія «Основные показатели физиологической нормы человека» (2001 р.), що вийшла за редакцією І. М. Трахтенберга.

Творчий доробок І. М. Трахтенбергом становить понад 500 робіт, у тому числі 29 монографій, керівництв, посібників та 28 науково-популярних видань. Серед них: «Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей» (1987 р.), «Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система» (1992 р.), «Тяжелые металлы во внешней среде: гигиенические и экологические аспекты» (1995 р.).

За ініціативою Ісаака Михайловича впродовж останніх десяти років активно розробляється проблема вікової токсикології, зокрема, дія малих доз хімічних речовин і реакції на них організму залежно від віку.

Паралельно з традиційними експериментальними дослідженнями І. М. Трахтенберг та його співробітники проводять пошук і розробку альтернативних методів і тест-систем для вивчення токсичності ксенобіотиків.

Останніми роками під керівництвом Ісаака Михайловича розпочалися дослідження у новій галузі – нанотоксикології.

Впродовж багатьох років Ісаак Михайлович плідно співпрацює з токсикологами та фармакологами, гігієністами та екологами, успішно готує наукові кадри. Під керівництвом академіка НАМН України І. М. Трахтенберга підготовлено і захищено 55 дисертаційних робіт (15 докторських та 40 кандидатських).

Вагомою є багаторічна науково-організаційна робота вченого. На І. М. Трахтенберга в різні роки були покладені обов'язки головного позаштатного фахівця з профілактичної токсикології МОЗ України, голови комісії з науки Правління Українського наукового товариства гігієністів, члена спеціалізованих рад із захисту дисертацій при Інституті медицини праці НАМН України та Інституті фармакології і токсикології НАМН України, члена редколегій і редакційних рад низки міжнародних і вітчизняних періодичних видань. Він також бере активну участь у роботі Комітету з питань гігієнічної регламентації МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ України.

Ісаак Михайлович – високоінтелектуальна і ерудована людина. На рубежі тисячоліть розкрився його літературний талент у жанрі наукової публіцисти-

ки і мемуаристики. Широкої відомості набула трилогія «Запоздалые заметки» (2000 р., 2001 р., 2002 р.). На сторінках мемуарних нотаток читач зустрічається з видатними діячами вітчизняної медицини, інших галузей науки. Продовженням його спогадів про події далекі, нещодавні та сучасні, про друзів, рідних та колег є видання «Остановиться, оглядеться...» (2008 р.). У ньому – роздуми автора про життя, науковий шлях, політику і суспільство, уроки минулого, реальії сьогодення, надії на майбутнє. Дуже важливою у творчому добутку професора Трахтенберга є книга “Бабин яр. Минуле та теперішнє” (2016 р.), яка увійшла у світ у 75-річницю цієї страшної трагедії. Добре відомі численні виступи Ісаака Михайловича на сторінках періодичних громадсько-політичних видань, що присвячені гострим проблемам сучасного життя, організації науки та підготовки наукових кадрів, вихованню молоді на прикладах життя видатних діячів медичної науки і охорони здоров’я. І.М. Трахтенберг автор чотиритомного видання “В начале нового века” (2015-2018), де представленні публіцистичні статті, мемуарні нариси видатних діячів культури та науки, які відображають особливості минулого та теперішнього часу.

Професор Трахтенберг І.М. удостоєний звання “Почесний член Наукового товариства гігієністів Болгарії” (1988 р.), звання “Почесний професор Інституту мікробіології та імунології І.І. Мечнікова НАМН України” (2012 р.), звання “Почесний професор Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського” (2013 р.), звання “Почесний доктор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького” (2013 р.), звання “Почесний професор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця” (2018 р.).

Вельмишановний Ісааку Михайловичу, колектив ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології та колектив кафедри гігієни та профілактичної токсикології ЛНМУ імені Данила Галицького, щиро бажає Вам міцного здоров’я, довгих років життя та творчої наснаги.

Ми горді своїм знайомством, багаторічним творчим співробітництвом і дружбою з Ісааком Михайловичем, нам пощастило бути його сучасниками, співвітчизниками, учнями і послідовниками. Є не так вже й багато людей, про яких можна сказати, що вони уособлюють «епоху імен», але вони зберігають нетлінними вищі духовні цінності і зв’язують між собою покоління людей.

*Колектив кафедри гігієни
та профілактичної токсикології
та лабораторія промислової токсикології
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького*

ПАРАДОКСАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ ЯК АКТУАЛЬНИЙ НАПРЯМОК СУЧАСНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Лотоцька-Дудик У.Б., Крупка Н.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті узагальнені літературні дані щодо проблеми малих та надмалих доз, феномену “парадоксальних” ефектів, дослідження яких може змінити погляди на токсичність, методологію нормування ксенобіотиків та сприятиме застосуванню принципів гормезису у оцінці ризику для здоров’я населення.

Ключові слова: *малі та надмалі дози, парадоксальна токсичність, гормезис, ксенобіотики.*

Вступ. В умовах інтенсифікації промислової діяльності проблема хімічної небезпеки набуває все більшого значення і безпосередньо стосується як виробничої діяльності людини та навколишнього середовища.

Пріоритетним напрямом профілактичної медицини є встановлення безпечного рівня вмісту хімічних речовин у різних об’єктах довкілля. Навіть, якщо окремо взята речовина потрапляє в організм нижче допустимого рівня, то вся сукупність ксенобіотиків може суттєво збільшити загальне токсичне навантаження.

Тому, особливої актуальності набувають дослідження щодо виявлення механізмів формування хімічної патології при впливі різноманітних сполук на низьких та надзвичайно низьких дозах або адаптації до їх впливу.

Мета дослідження: вивчення та узагальнення літературних даних про «парадоксальні» ефекти, особливості впливу малих та надмалих доз ксенобіотиків та їх ролі у розвитку екопатології.

Матеріали та методи дослідження: аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових публікацій.

Результати та їх обговорення. У класичній токсикології взаємодія хімічної речовини та експонованої біологічної системи здійснюється за принципом “доза-ефект”, що передбачає прогресивне посилення змін показників метаболічних, фізіологічних функцій і морфологічної структури клітин, органів і тканин, організму в загалом при підвищенні доз та концентрацій [10]. У більшості випадків залежності “доза-ефект” мають в арифметичній сітці координат S-подібний вигляд, в логарифмічній - прямий.

Проте в останні роки сформувався новий самостійний напрям сучасної токсикології – вивчення токсичних ефектів за умов дії малих та надзви-

чайно малих доз і концентрації ксенобіотиків. У цих діапазонах досліджуваних доз залежність “доза-ефект” приймає нелінійний вигляд і зовсім не піддається математичному аналізу за допомогою традиційних методів.

Під поняттям “малі дози” розуміють дози на 1-3 порядки менше, ніж діючі (медіанні, порогові), які наближаються до величин ГДД (ГДК).

На думку В.В. Булатова та інших дослідників межі надмалих доз визначаються числом молекул біологічно активних речовин на клітину [1]. В одному молі речовини знаходяться приблизно 6×10^{23} молекул, а число клітин у багатоклітинному організмі становлять приблизно 10^{10} , тобто при введенні біологічно активні речовини в організм в дозах 10^{-12} – 10^{-13} М, на клітину припадає від 10 до однієї молекули цієї речовини. Тому, надмалим дозам відповідають концентрації 10^{-12} М та нижче. Інші автори [5] в якості надмалих доз визначають концентрації в інтервалі 10^{-14} – 10^{-18} М, оскільки у менших концентраціях в експериментальному об’ємі близько 1 мл може не бути жодної молекули речовини.

При концентрації 10^{-15} М та нижче перестає працювати закон діючих мас Вант-Гоффа та в певній мірі втрачається зміст поняття “концентрація”. Контроль кінцевих концентрацій на рівні 10^{-15} – 10^{-20} М надзвичайно складний і практично неможливий за допомогою існуючих найбільш чутливих методів.

При обґрунтуванні надмалих доз фізичних факторів не існує загального визначення, що обумовлює у кожному конкретному випадку для певного фізичного агента встановлювати окремі дефініції. Наприклад, малими дозами іонізуючих випромінювань називають дози менше 200 мГр (20-рентген), а малими потужностями доз – 0,1 мГр/хв та нижче [6].

В основі ефекту надмалих доз або концентрацій лежить явище закономірного зниження ефекту при зменшенні концентрації речовини на 1-2 порядки, при наступному зниженні виникає “зона мовчання” (ефект не спостерігається), а далі, ще при більш низьких концентраціях, які відрізняються від початкових на 4-6 порядків ефект виникає знову. Отримані дані не підпорядковуються загальноприйнятим уявленням у токсикології. Біоефект, який спостерігається у зоні середніх доз є нижчим порівняно з дією малих доз. Особливістю дії речовин у надмалих дозах є виникнення значного ефекту в тих випадках, коли у самому біоб’єкті ендогенно визначалася набагато більша концентрація цієї речовини. Це явище отримало назву “парадоксального” ефекту.

Під терміном “парадоксальна токсичність” розуміють зменшення токсичної дії досліджуваної речовини при послідовному збільшенні дози або підвищенні токсичності при зниженні діючих доз [7].

Більшість речовин, яким притаманний ефект надмалих доз належать до речовин, що виконують регуляторні функції в організмі (як правило, це

сполуки пептидної природи), проте ідентичні ефекти виявлені у речовин небілкового походження.

Аналіз наукової літератури свідчить, що “парадоксальні” ефекти виявлені для факторів як хімічної, так і фізичної природи [4]. Зокрема, вони є актуальними для фармакологічних засобів (протипухлинних, антиметастатичних агентів, радіозахисних препаратів, нейротропних середників різних класів, гормонів, адаптогенів, імуностимуляторів, детоксикантів, антиоксидантів), хімічних речовин (олефінів, біфенілів, діоксинів, важких металів (олово, свинець, кадмій, ртуть, цинк); регуляторів росту рослин (похідні сечовини, піридину, аспаргінової кислоти, стероїдні глікозиди); фізичних чинників (іонізуючого та неіонізуючого випромінювання).

Бурлаковою Е.Б. та співавторами [2] систематизовано дані щодо активності понад 100 біологічно активних речовин у надмалих дозах.

Вважають, що походження цього явища обумовлено одночасною реалізацією різних механізмів токсичності і проявами захисних реакцій організму. Залежність “доза-ефект” у цьому випадку має нелінійний (бімодальний або інвертований) вид.

Термін “парадоксально токсичність” застосовується для характеристики токсикантів. Якщо у випадку реєстрованої ознаки використовуються інші показники, то залежність “доза-ефект” визначається загальним терміном “парадоксальна ефективність”.

Ряд науковців вважають, що парадоксальні ефекти на практиці реалізуються набагато частіше, проте їх не завжди вдається зафіксувати. Це пояснюється тим, що вони проявляються нижче або вище тих концентрацій ксенобіотиків, які вивчаються. Також прояви парадоксальних ефектів можуть виникати в ділянці проміжних концентрацій, які не розглядалися під час експерименту, або у більш віддалені терміни, ніж було передбачено рамками конкретного експерименту.

Парадоксальні ефекти також не завжди піддаються відтворенню, хоча їх прояви спостерігали при дії хімічних речовин на біологічні системи різних рівнів організації (організменний, клітинний, субклітинний) у найрізноманітніших умовах. Незважаючи на це, природа ефектів надмалих доз та їх трактування з точки зору фізико-хімічних та біохімічних закономірностей взаємодії біологічно активних речовин із біомішенями ще до кінця не вивчені [5].

Із “парадоксальною токсичністю” тісно пов’язане таке явище, як гормезис – біфазна залежність “доза-ефект”, а саме двофазна відповідь на дію ксенобіотиків – стимуляція ефекту при низькій концентрації та інгібування – при високій. Ці прояви гормезису на графіку мають U-подібний вигляд.

Явище гормезису прослідковується при вивченні токсичних ефектів в експериментальних умовах при моніторингу великої кількості доз та кон-

центрацій багатьох неорганічних та органічних сполук: арсен- та оловоорганічних сполук, хлоридів ртуті, компонентів полімерних та лакофарбових матеріалів [8,11]. Мокієнко А.В. встановлено горметичний стимулюючий вплив дезинфектанту хлору на ріст санітарно-показової та патогенної мікрофлори води.

Найкраще вивченими є механізми радіаційного гормезису. Дози опромінення, що не перевищують індивідуального стохастичного порогу, можуть захищати від спонтанної неопластичної трансформації як *in vitro*, так і *in vivo*, а також спричиняти супресію спонтанних злоякісних новотворів у людей.

Встановлено, що гормезисні залежності “доза-ефект” зустрічаються у різних представників біоти, починаючи від вірусів та бактерій і закінчуючи приматами та людиною із широким діапазоном доз.

В останні роки активно обговорюється можливість використання горметичного ефекту для підвищення резистентності організму до ушкоджуючих впливів та у геронтології. Ряд досліджень вказують на те, що дія геропротекторів може бути неспецифічною і спричиненою горметичним відгуком [3]. Горметичні залежності встановлені при застосуванні антиоксидантів, які в певній мірі виконують функції геропротекторів та сповільнюють процеси старіння організму.

Для пояснення механізму дії надмалих доз запропоновано ряд гіпотез (концентрування діючої речовини; наявність виключно вискоєфективних систем посилення сигналу; форсування ефекту в умовах нерівноважного зв'язування ліганду з рецептором; адаптаційна гіпотеза; гіпотеза, яка базується на уявленнях “пам'яті води”), які дають можливість пояснити ефекти надмалих доз, але не дозволяють уявити загальну картину цього явища.

У сучасній токсикометрії проблема оцінки феномену “парадоксальної токсичності” полягає у відсутності адекватної математичної моделі, на основі якої можна було б здійснити планування експерименту і обробку отриманих даних, які б доводили наявність та відсутність парадоксальних ефектів.

З практичної точки зору проблема “парадоксальних ефектів” представляє інтерес у зв'язку із можливою роллю низькоінтенсивних чинників хімічної та фізичної природи в індукуванні таких патологічних проявів, як “множинна хімічна чутливість” (Multiple Chemical Sensitivity) або “хвороба довкілля” (Environmental illness). Це вимагає нового погляду на токсичність, яка залежить не стільки від величини дози, скільки від особливостей взаємодії доза- біооб'єкт.

Висновки. Дослідження проблеми над малих доз та явища парадоксальної токсичності призведе до уточнення поглядів на токсичність, змін до підходів у нормуванні ксенобіотиків та застосуванні принципів гормезису у оцінці ризику для здоров'я населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булатов В.В., Хохоев Т.Х., Дикий В.В. Проблемы малых и сверхмалых доз в токсикологии. Фундаментальные и прикладные аспекты. Русский химический журнал. 2002. № 6. С. 58-62.
2. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. Химическая физика. 2003. Т.2. №2. С. 390-423.
3. Вайсерман А.М. Гормезис и его возможная роль в геронтологических исследованиях. Український морфологічний альманах. 2010. Том 8, №1. С. 124-129.
4. Васецкая О.П., Жминько П.Г. “Парадоксальные” эффекты в токсикологии, механизмы и методические подходы к их прогнозированию. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014. № 1,2. С.38-50.
5. Генераленко Н.Ю., Крюкова Л.Ю., Пушкин И.А. Эффекты малых и сверхмалых доз биологически активных веществ. Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2010. №3. С. 6-7.
6. Журавская А.Н. Биологические эффекты малых доз ионизирующих излучений (обзор). Наука и образование. 2016, №2. С. 94-102.
7. Криштопенко С.В., Тихов М.С., Попова Е.Б. Парадоксальная токсичность. Н. Новгород: Изд- во НГМА, 2001. 164 с.
8. Мартынов А.И., Голубева Н.Н., Зеленова З.В. Влияние антропогенных факторов химической природы на иммунную систему человека и животных. Медицина экстремальных ситуаций. 2013. № 1 (43). С. 50-75.
9. Мокієнко А.В., Петренко Н.Ф. Гормезис как пусковой механизм регуляторных мутаций и его роль в формировании мультирезистентности бактерий. Сучасні проблеми токсикології. 2011. № 5. С. 47.
10. Попова Е. Б. Планирование исследований и анализ зависимостей «доза-эффект» токсичных и лекарственных веществ. автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.03.04. Санкт-Петербург, 2010. 46 с.
11. Шафран Л.М., Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы. Современные проблемы токсикологии. 2010. № 2-3. С. 13-23.

REFERENCES

1. Bulatov V.V., Khokhoviev T.Kh., Dykyj V.V. [Problems of small and super-small doses in toxicology. Fundamental and applied aspects]. Russkyj khymycheskyj zhurnal. 2002;6:58-62. Russian.
2. Burlakova E.B., Konradov A.A., Mal'tseva E.L. [Effect of ultra low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors]. Khymycheskaia fizyka 2003;2;2:390-423. Russian.

3. Vajserman A.M. [Hormesis and its possible role in gerontological studies]. *Ukrains'kyj morfolohichnyj al'manakh*. 2010;8;1:124-129. Russian.
4. Vasetskaia O.P., Zhmyn'ko P.G. ["Paradoxical" effects in toxicology, mechanisms and methodical approaches to their prediction]. *Suchasni problemy toksykolohii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky*. 2014;1,2:38-50. Russian.
5. Heneralenko N.Yu., Kriukova L.Yu., Pushkyn Y.A. [Effects of small and ultra low doses of biologically active substances]. *Nauchnye y obrazovatel'nye problemy hrazhdanskoj zaschyty*. 2010;3:6-7. Russian.
6. Zhuravskaia A.N. [Biological effects of small doses of ionizing radiation (Review)]. *Nauka y obrazovanye*. 2016;2:94-102. Russian.
7. Kryshopenko S.V., Tykhov M.S., Popova E.B. [Paradoxical toxicity]. N. Novhorod: *Yzd- vo NHMA*; 2001:164 p. Russian.
8. Martynov A.Y., Holubeva N.N., Zelenova Z.V. Influence of anthropogenic factors of chemical nature on the human and animal immune system. *Medytsyna ekstremal'nykh situatsiy*. 2013;1(43):50-75. Russian.
9. Mokiienko A.V., Petrenko N.F. Hormesis as a trigger mechanism for regulatory mutations and its role in the formation of bacteria multiresistance. *Suchasni problemy toksykolohii*. 2011;5:47. Russian.
10. Popova E. B. Research planning and dose-effect analysis of toxic and medicinal substances. *avtoref. dys. ... dok. med. nauk* : 14.03.04. Sankt-Peterburh; 2010:46 p. Russian.
11. Shafran L.M., Mokyenko A.V., Petrenko N.F. To substantiate the hormesis as a fundamental biomedical paradigm. *Sovremennye problemy toksykolohyy*. 2010;2-3: 13-23. Russian.

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КАК АКТУАЛЬНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

*Лотоцкая-Дудык У.Б., Крупка Н.О.
Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов*

В статье обобщены литературные данные по проблеме малых и сверхмалых доз, феномена «парадоксальных» эффектов, исследование которых может изменить взгляды на токсичность, методологию нормирования ксенобиотиков и способствовать применению принципов гормезиса в оценке риска для здоровья населения.

Ключевые слова: *малые и сверхмалые дозы, парадоксальная токсичность, гормезис, ксенобиотики.*

PARADOXUM TOXICITY AS THE ACTUAL TENDENCY OF MODERN TOXICOLOGY

Lototska-Dudyk U.B., Krupka N.O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article summarizes data of literature on the problem of small to very high doses, the phenomenon of «paradoxical» effects, the study of which may change the views on toxicity, the methodology of the xenobiotics norm definition and will promote the application of the principles of hormesis in the assessment of the risk to the health of the population.

Key words: *small and too small doses, paradoxical toxicity, hormesis, xenobiotics.*

ЗАПАШНІ РЕЧОВИНИ У ВИРОБНИЧОМУ СЕРЕДОВИЩІ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РЕГЛАМЕНТУВАННЯ

В.А. Туркіна

ЦНДЛ та лабораторія промислової токсикології ЛНМУ
ім. Данила Галицького, м. Львів

Проведено аналіз літератури щодо методології регламентації запашних речовин, розглянуто механізми токсичної дії даних сполук. Враховуючи їх беззаперечну ольфакторну активність, припускається саме дану властивість використовувати для обґрунтування регламентів допустимого вмісту запашних речовин у виробничому середовищі.

Ключові слова: запашні речовини, регламентація, виробниче середовище

Запашні речовини використовуються людством упродовж тисячоліть. Відомо, що вже в Стародавньому Єгипті виготовлялися парфуми, пізніше їх виробництво було вдосконалено римлянами, персами та арабами. Вони застосовували їх не тільки як косметичні засоби, а і в релігійних церемоніях і похоронних обрядах, а також з лікувальною метою. На початку 14 століття ароматичні продукти прийшли до Європи [3].

На сьогоднішній день існує значний попит на запашні речовини (віддушки) у всьому світі завдяки їх широкому використанню в косметичних продуктах, засобах побутової хімії, продуктах харчування, іграшках, ліках [23] та зростанню обсягів виготовлення готової продукції із вмістом віддушок. Для косметичної промисловості відзначається значне економічне зростання за останні 20 років, і ця цифра сягає 4,5% на рік [15]. Збільшення виробничих потужностей у даній галузі та відповідно чисельності працівників, задіяних у виробничих процесах. Актуальним є питання хімічної безпеки на виробництві і зокрема при контакті з віддушками.

Тенденції до збільшення обсягів використання запашних речовин та процеси інтеграції України до європейської спільноти потребують розробки адекватних критеріїв оцінки небезпеки промислового використання даних сполук із врахуванням Європейських регламентів. В 2003 р. Єврокомісія прийняла пропозиції відносно введення нової законодавчої бази ЄС у сфері хімічного виробництва, яка отримала назву REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals / Реєстрація, оцінка ризику, видача дозволів та обмеження виробництва хімікатів). Новий закон був погоджений на рівні Ради ЄС, Європарламенту та країн-членів в кінці 2006 р., з червня 2007 р. даний регламент набув чинності. Реєстрація пе-

редбачає надання виробником і імпортером технічного досьє для речовин, що вироблені або імпортовані у кількості 1 т або більше за рік, або Звіту з хімічної безпеки (CSR — Chemical Safety Report) для речовин, обсяги виробництва або імпортування яких перевищують 10 т [24]. Дане положення регламенту обмежує його імплементацію щодо віддушок. Велика частка даної продукції скоріше за все не попадає у зазначену категорію речовин, оскільки вже у невеликих кількостях дають значний запах.

Дане обмеження значною мірою компенсується наявною базою даних щодо медико-біологічних властивостей ефірних масел і запашних речовин. Робота з її укладання розпочалась в кінці XIX ст., коли виробництво синтетичних запашних речовин призвело до появи висококонцентрованих продуктів, що, в свою чергу, збільшило їх потенційну небезпеку для споживача. В результаті численних і багаторічних досліджень з'явилися списки заборон і обмежень при використанні ефірних масел, запашних речовин і ароматизаторів в парфумерії, косметичі і харчових есенціях. У 1970 р. було опубліковано перше видання документа Flavoring Substances and Natural Sources of Flavorings, доповненого потім в другому (1973 р.) і третьому (1981 р.) виданнях. Також була створена Європейська косметично-парфумерна асоціація COLIPA - The European Cosmetic, Toiletry And Perfumery Association, що, починаючи з 1976 року, видає директивні інструкції по косметичі, парфумерії та засобам гігієни [25]. Вихідним матеріалом для створення цих директивних документів стали медико-біологічні дані, накопичені в Європі, а також результати систематичних досліджень ефірних масел і запашних речовин, виконаних в американському Research Institute Fragrances Materials (RIFM). Цей інститут узагальнив відомі дані і перевіряв в дослідках на тваринах медико-біологічні властивості практично всіх ефірних масел і запашних речовин, які використовуються в якості ароматичних добавок. Результати регулярно публікувалися, починаючи з 1973 р., у вигляді «монографій» в журналі Food and Cosmetic Toxicology, який видається у Великобританії. На даний час база даних RIFM включає інформацію про майже 4000 запашних речовин, як природних, так і синтетичних [9]. Ця база даних також містить відповідні звіти від RIFM та виробників віддушок, а також дані публікацій медичної, токсикологічної та екологічної літератури у галузі безпеки запашних речовин (понад 39 000 посилань). У 1973 році заснована міжнародна організація виробників запашних речовин International Fragrance Association (IFRA), яка розташована в Женеві (Швейцарія) і є офіційним всесвітнім представником виробників запашних речовин у всьому світі. Саме IFRA у даний час публікує перелік стандартів використання ароматичних матеріалів, що обмежують або забороняють використання інгредієнтів на основі результатів RIFM. Приписи зазвичай містять: вказівки про сферу застосування; відомості про

метод виробництва; вказівки про дозволені концентрації або заборону використання тих чи інших віддушок у готових виробах [23]. Основну увагу у даних документах акцентують на трьох аспектах небезпеки запашних речовин: негативному впливі ароматичних речовин на шкіру (можливе виникнення контактного дерматиту, алергічного контактного дерматиту, фототоксичність та фотоалергенність); токсичні ефекти, які можуть виникати при трансдермальному поглинанні віддушок; екологічні наслідки потрапляння віддушок в стічні води [7; 8; 18].

Наведені у вищезгаданих документах дані відносяться до окремих хімічних сполук. В той же час у виробництві косметичних засобів та засобів побутової хімії використовуються складні композиції запашних речовин, які можуть містити 50-300 різних інгредієнтів. Кожна із сполук, що входить у склад композиції, може надавати кінцевому продукту певних естетичних та комерційних властивостей, які виробник прагне захистити. Деталі рецептур запашних композицій ретельно охороняються патентом [23].

Величезний асортимент косметичних виробів та засобів побутової хімії вимагає від технологів залучення великої гами сировинних компонентів, віддушок зокрема. Зважаючи на вищезазначене, рівні застосування та комбінації хімічних речовин сильно різняться упродовж робочого тижня та навіть дня, а відповідно і контроль за їх вмістом у виробничому середовищі є вкрай складним. У доступній літературі обмежена кількість робіт з дослідження умов праці на підприємствах з виготовлення та виробничого використання віддушок. Але наявні публікації щодо результатів епідеміологічних досліджень на підприємствах з виготовлення запашних речовин та композицій вказують на достовірно збільшену кількість працівників із виявленою обструкцією дихальних шляхів [4; 11; 20; 21]. У 2001 році Національний інститут безпеки та гігієни праці США (NIOSH) вперше визнав інгаляційний вплив запашних речовин на робочому місці як можливий професійний ризик [19].

Результати експериментальних досліджень також підтверджують небезпеку для здоров'я працюючих забруднення повітря робочої зони підприємств косметичної промисловості та тих, що випускають засоби побутової хімії леткими компонентами запашних композицій. У піддослідних мишей після інгаляційного впливу комерційних одеколонів або туалетної води протягом 1 години спостерігались як ознаки подразнюючої дії дихальної системи, так і симптоми нейротоксичності, які посилювались при повторному впливі [1].

Регламентация якості повітря робочої зони на підприємствах, де використовуються віддушки, ускладнюється за рахунок фізико-хімічних особливостей даних сполук. Прикладом можуть бути ліналол та лимонен, які найбільш часто використовуються в косметичних препаратах. Ліналол - це природний терпен, присутній у великих кількостях у різних рослинах. Чи-

стий ліналол не є алергенним або є дуже слабким алергеном, але під дією повітря він піддається аутоокисленню, і вже продукти окислення можуть викликати контактну алергію [13]. Лімонен є одним з найбільш недорогих ароматичних матеріалів і використовується у великих обсягах у побутових виробках. Ця речовина утворює алергенні продукти окислення під час зберігання. Сенсибілізуючий потенціал лімонену зростає при тривалому контакті з повітрям при кімнатній температурі, коли він окислюється до алергенних похідних [16]. Незважаючи на дефіцит інформації в медичних та наукових журналах щодо впливу запахок на органи дихання, існує велика кількість клінічних повідомлень про випадки загострення респіраторних захворювань під впливом запашних речовин. Практично кожна організація охорони здоров'я у світі визнає їх факторами, що провокують астму [2].

Ще одна важлива властивість віддушок – це їх прямий вплив на ольфакторну систему. Якісне відчуття запахів забезпечується ольфакторним епітелієм, де розташовані нюхові рецептори та закінченням трійчастого нерву. Доставка хімічних сполук-одорантів від рецепторів до центральної нервової системи відбувається протягом декількох хвилин як по ольфакторному, так і по трійчастому нервовому шляху. Таким чином, запашні речовини можуть безпосередньо впливати на мозок і нервову систему. Деякі з цих ефектів є негайними та швидкоплинними, інші можуть бути довгостроковими. Хоча нюхові рецептори розташовані лише в носі, рецептори трійчастого нерву розташовані в очах, носі, роті, на обличчі, шкірі голови та дихальних шляхах. Близько 70% запашних речовин стимулюють трійчастий нерв. Сполуки, що стимулюють трійчастий нерв, можуть спричинити ураження очей, а також подразнення носа та дихальних шляхів [14]. Було проведено дослідження з вимірювання параметрів периферичної нервової системи при інгаляційному впливі двох хіральних форм лімонену та карвону, а також реєструвались суб'єктивні оцінки настрою та уважності. Вдихання (+)-лімонену викликало підвищення систолічного тиску і суб'єктивні повідомлення про неспокій; (-)-лімонен викликав підвищення систолічного артеріального тиску, але без зміни настрою; (-)-карвон викликав прискорення пульсу, підвищення діастолічного артеріального тиску та неспокій; (+)-карвон - підвищення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску. Вважається, що тривалий інгаляційний вплив цих сполук змінює як параметри периферичної нервової системи, так і психічний та емоційний стани. Різниця у відповіді на різні форми тих самих хімічних речовин вказує на те, що хіральність сполук є ще одним важливим чинником біологічних ефектів запашних композицій [5]. У людей близько 300 активних генів нюхового рецептора призначені для виявлення тисяч різних молекул запашних речовин. Відчуття запаху грає важливу роль у фізіологічному регулюванні настрою, стресу і працездатності. Електрофізіологічні дослідження показали, що різноманітні запашні речови-

ни впливають на спонтанну активність мозку, когнітивні функції та модулюють діяльність різних мозкових хвиль і відповідають за різні стани головного мозку, які вимірюються електроенцефалографом. Результати електроенцефалографа можуть відрізнятися при використанні різних концентрацій ароматичних сполук і відповідно мати діагностичне значення [22]. Експериментальне дослідження інгаляційного впливу ліналолу (сполуки, яка виявлена в лаванді) підтверджують, що лаванда містить речовини, які розслабляють. Рухова активність піддослідних мишей зменшилися на 40% . Навіть стимуляція кофеїном не повертала активність до нормального рівня [10].

Тобто віддушки у виробничому середовищі косметичних підприємств та підприємств з виробництва засобів побутової хімії присутні у вигляді багатокомпонентної суміші і переважно невідомого складу. За особливостями біологічного впливу їх можна віднести до речовин, що володіють ольфакторною дією. Отже, враховуючи це, постає питання розробки особливих підходів до регламентування віддушок у виробничому середовищі.

Один із шляхів вирішення цієї проблеми – системний підхід. Незважаючи на те, що відомо більше, ніж 2600 окремих хімічних сполук - ароматизаторів, вони всі можуть бути класифіковані у 23 основні структурні групи. Така класифікація базується на основі структурного фрагмента, який, найімовірніше, буде токсикологічно значущим та робить групи максимально подібними за структурним типом. Використання цього аналітичного підходу дозволяє зробити деякі узагальнення. Відомо, що 88% запашних речовин структурно прості, з низькою молекулярною масою, переважно напівлетки речовини, що складаються з вуглецю, водню та кисню. Азотовмісні речовини складають лише 6,7 % від загальної кількості матеріалів, і є лише п'ять галогеновмісних матеріалів, однак ці матеріали мають практично нульовий обсяг використання і в даний час Міжнародною асоціацією IFRA розглядається питання про їх заборону. Більшість ароматичних матеріалів можуть бути віднесені до декількох гомологічних груп структурно споріднених матеріалів, в яких можна було б розумно передбачити певну ступінь подібності метаболізму та токсичності. Наприклад, структура перевіряється на наявність або відсутність «структурних оповіщень», які зазвичай пов'язані з токсичністю, такими як: α , β -ненасичені кетони, арилами́ни, епоксиди та ароматичні нітросполуки, а також для функціональних груп, які можуть бути метаболічними до токсичної функції попередження (наприклад, епоксидация ненасиченого подвійного зв'язку). [23].

Проблема нормування у атмосферному повітрі складних духмяних композицій за рефлекторною дією розв'язувалась на прикладі регламентації суми летких компонентів віддушок, які використовуються у виробництві жувальної гумки та на парфумерних фабриках [6; 17]. Стосовно регламентації даних сполук у повітрі робочої зони необхідно відмітити наявність розроблених

нормативів для окремих запашних речовин, контроль рівнів яких буде надзвичайно складним при наявності у повітрі складної суміші, що містить до 300 різних компонентів. Кротовим Ю.А. із співавторами зазначається той факт, що існує можливість негативного впливу речовин ольфакторної дії на організм на рівнях затверджених нормативів. У працівників відмічались зниження оптичної реобазис, головний біль, нудота, а також об'єктивно наявність втоми. Авторами запропоновано використовувати фактор безпеки до запаху, який розраховується по співвідношенню між ПДК та порогом запаху [12].

Таким чином, оцінка сумішей, що містять запашні хімічні речовини, вимагає інших підходів, ніж оцінка окремих ароматичних сполук, оскільки передбачення структурної активності та прогнози метаболізму не завжди можливі. Існує необхідність в більш широким експериментальних і епідеміологічних дослідженнях з метою виявлення несприятливих наслідків для здоров'я і, зокрема, для визначення частоти сенсibiliзації до запашних речовин та їх рефлекторної активності з метою встановлення безпечних концентрацій у виробничому середовищі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anderson R. C. Acute toxic effects of fragrance products / R. C. Anderson, J. H. Anderson. // Arch Environ Health. – 1998. – №53. – С. 138–146.
2. Bridges B. Fragrance: emerging health and environmental concerns / B. Bridges. // Flavour Fragr. J.. – 2002. – №17. – С. 361–371.
3. Buckley D. A. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the U.K. / D. Buckley. // Br J Dermatol. – 2007. – №157. – С. 295–300.
4. Dix G. R. Lung function in fragrance industry employees / G. R. Dix. // Occupational Medicine, Volume. – 2013. – №63. – С. 377–379.
5. Effects of chiral fragrances on human autonomic nervous system parameters and self-evaluation / [E. Heuberger, T. Hongratanaworakit, C. Bohm та ін.]. // Chem. Senses. – 2001. – №26. – С. 281 – 292.
6. Пинигин М. А. и др. Этапы гигиенического регламентирования летучих компонентов ароматизаторов при производстве жевательной резинки //Токсикологический вестник. – 2011. – №. 2. – С. 5-9.
7. European Union Cosmetic Directive's inventory list of perfuming substances/ingredients. [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results>.
8. Hamilton T. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics [Електронний ресурс] / T. Hamilton, G. C. de Gannes // Skin Therapy Letter .com. – 2011. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.skintherapyletter.com/2011/16.4/1.html>.
9. IFRA Ingredients [Електронний ресурс]. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ifraorg.org/en-us/ingredients>.

10. Investigations of animal blood samples after fragrance drug inhalation by gas chromatography/mass spectrometry with chemical ionization and selected ion monitoring / [L. Jirovetz, W. Jager, G. Buchbauer та ін.]. // *Biol Mass Spectrom.* – 1991. – №20. – С. 801 – 803.

11. Kanwal R. Report on severe fixed obstructive lung disease in workers at a flavouring manufacturing plant, Health Hazard Evaluation Report HETA 2006-0303-3043 [Электронный ресурс] / R. Kanwal, G. Kullman // National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). – 2007. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2006-0303-3043.pdf>.

12. Кротов Ю. А., Дулов С. А., Ерунова Н. В. Принципы нормирования в воздухе рабочей зоны химических соединений, обладающих ольфактивным действием // *Гигиена и санитария.* – 2005. – №. 1. – С. 58-58.

13. Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure / [J. B. Christensson, M. Matura, B. Gruvberger та ін.]. // *Contact Dermatitis.* – 2010. – №62. – С. 32–41.

14. Lochhead J. J. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system / J. J. Lochhead, R. G. Thorne. // *Adv. Drug Deliv. Rev.*. – 2012. – №64. – С. 614–628.

15. Lopaciuk A. Global beauty industry trends in the 21st century / A. Lopaciuk, M. Loboda. // *Active Citizenship by Knowledge Management & Innovation: Proceedings of the Management, Knowledge and Learning International Conference, Zadar, Croatia..* – 2013. – С. 1079–1087.

16. Oxidized citrus oil (R-limonene): A frequent skin sensitizer in Europe / [M. Matura, A. Goossens, O. Bordalo та ін.]. // *J Am AcadDermatol.* – 2002. – №47. – С. 709 – 714.

17. Pinigin M. A. The development of hygienic basis of odour regulation and control in ambient air and ways of harmonization in this field / M. A. Pinigin, O. V. Budarina, A. A. Safiulin. // *Gigiena I Sanitariya.* – 2012. – №5. – С. 72–75.

18. Rastogi S. Selected important fragrance sensitizers in perfumes-current exposures / S. Rastogi, J. Johansen, R. Bossi // *Contact Dermatitis.* – 2007. – №56. – С. 201–204.

19. Respiratory Health – Exposure Measurements and Modeling in the Fragrance and Flavour Industry [Электронный ресурс] / [E. Angelini, G. Camerini, M. Diop та ін.] // *PLOS ONE.* – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148769>.

20. Respiratory health and safety in flavor manufacturing workplace [Электронный ресурс] // *Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA).* – 2012. – Режим доступа до ресурсу: https://www.femaflavor.org/sites/default/files/linked_files/FEMA_2012%20Respiratory%20Health%20and%20Safety.pdf.

21. Singal M. Evaluating inhalation safety of fragrances RIFM respiratory research initiatives / M. Singal. // *Household and Personal Care Today.* – 2008. – №3. – С. 40–45.

22. Sowndhararajan K. Influence of Fragrances on Human Psychophysiological Activity: With Special Reference to Human Electroencephalographic Response / K. Sowndhararajan, S. Kim. // *Scientia pharmaceutica*. – 2016. – №84. – С. 724–751.
23. The safety assessment of fragrance materials / [D. R. Bickers, P. Calow, H. A. Greim та ін.]. // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2003. – №37. – С. 218–273.
24. Трахтенберг, І. М. REACH - нова політика ЄС з оцінки та реєстрації хімічних речовин (огляд) / І. М. Трахтенберг, Т. К. Короленко, Н. М. Дмитруха // *Современные проблемы токсикологии : научно - практический журнал*. - 2008. - N2. - С. 4 - 7.
25. Войткевич С. А. Эфирные масла, ароматизаторы, консерванты. Ограничения при использовании. – М. : Пищевая пром-сть, 2000. – 85 с.

REFERENCES

1. Anderson R. C. Acute toxic effects of fragrance products / R. C. Anderson, J. H. Anderson. // *Arch Environ Health*. – 1998. – №53. – С. 138–146.
2. Bridges B. Fragrance: emerging health and environmental concerns / B. Bridges. // *Flavour Fragr. J.* – 2002. – №17. – С. 361–371.
3. Buckley D. A. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the U.K. / D. Buckley. // *Br J Dermatol*. – 2007. – №157. – С. 295–300.
4. Dix G. R. Lung function in fragrance industry employees / G. R. Dix. // *Occupational Medicine, Volume*. – 2013. – №63. – С. 377–379.
5. Effects of chiral fragrances on human autonomic nervous system parameters and self-evaluation / [E. Heuberger, T. Hongratanaworakit, C. Bohm та ін.]. // *Chem. Senses*. – 2001. – №26. – С. 281 – 292.
6. Etapyi gigienicheskogo reglamentirovaniya letuchih komponentov aromatizatorov pri proizvodstve zhevatelnoy rezinki / [L. A. Tepikina, A. G. Malyisheva, M. A. Pinigin та In.]. // *Toksikologicheskii vestnik*. – 2011. – № 2. – S. 5–10.
7. European Union Cosmetic Directive's inventory list of perfuming substances/ ingredients. [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results>.
8. Hamilton T. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics [Електронний ресурс] / Т. Hamilton, G. C. de Gannes // *Skin Therapy Letter .com*. – 2011. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.skintherapyletter.com/2011/16.4/1.html>.
9. IFRA Ingredients [Електронний ресурс]. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ifraorg.org/en-us/ingredients>.
10. Investigations of animal blood samples after fragrance drug inhalation by gas chromatography/mass spectrometry with chemical ionization and selected ion monitoring / [L. Jirovetz, W. Jager, G. Buchbauer та ін.]. // *Biol Mass Spectrom*. – 1991. – №20. – С. 801 – 803.

11. Kanwal R. Report on severe fixed obstructive lung disease in workers at a flavouring manufacturing plant, Health Hazard Evaluation Report HETA 2006-0303-3043 [Электронный ресурс] / R. Kanwal, G. Kullman // National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). – 2007. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2006-0303-3043.pdf>.

12. Krotov Yu.A. Printsipyi normirovaniya v vozduhe rabochey zonyi himicheskikh soedineniy, obladayuschih olfaktivnyim deystviem / Krotov Yu.A., Dudlov S.A., Yerunova N.V. // Gigiena i Sanitariya. – 2005. – N 1. – С. 58-59.

13. Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure / [J. B. Christensson, M. Matura, B. Gruvberger та ін.]. // Contact Dermatitis. – 2010. – №62. – С. 32–41.

14. Lochhead J. J. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system / J. J. Lochhead, R. G. Thorne. // Adv. Drug Deliv. Rev.. – 2012. – №64. – С. 614–628.

15. Lopaciuk A. Global beauty industry trends in the 21st century / A. Lopaciuk, M. Loboda. // Active Citizenship by Knowledge Management & Innovation: Proceedings of the Management, Knowledge and Learning International Conference, Zadar, Croatia.. – 2013. – С. 1079–1087.

16. Oxidized citrus oil (R-limonene): A frequent skin sensitizer in Europe / [M. Matura, A. Goossens, O. Bordalo та ін.]. // J Am AcadDermatol. – 2002. – №47. – С. 709 – 714.

17. Pinigin M. A. The development of hygienic basis of odour regulation and control in ambient air and ways of harmonization in this field / M. A. Pinigin, O. V. Budarina, A. A. Safulin. // Gigiena i Sanitariya. – 2012. – №5. – С. 72–75.

18. Rastogi S. Selected important fragrance sensitizers in perfumes-current exposures / S. Rastogi, J. Johansen, R. Bossi // Contact Dermatitis. – 2007. – №56. – С. 201–204.

19. Respiratory Health – Exposure Measurements and Modeling in the Fragrance and Flavour Industry [Электронный ресурс] / [E. Angelini, G. Camerini, M. Diop та ін.]. // PLOS ONE. – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148769>.

20. Respiratory health and safety in flavor manufacturing workplace [Электронный ресурс] // Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA). – 2012. – Режим доступа до ресурсу: https://www.femaflavor.org/sites/default/files/linked_files/FEMA_2012%20Respiratory%20Health%20and%20Safety.pdf.

21. Singal M. Evaluating inhalation safety of fragrances RIFM respiratory research initiatives / M. Singal. // Household and Personal Care Today. – 2008. – №3. – С. 40–45.

22. Sowndhararajan K. Influence of Fragrances on Human Psychophysiological Activity: With Special Reference to Human Electroencephalographic Response / K. Sowndhararajan, S. Kim. // Scientia pharmaceutica. – 2016. – №84. – С. 724–751.

23. The safety assessment of fragrance materials / [D. R. Bickers, P. Calow, H. A. Greim та ін.]. // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2003. – №37. – С. 218–273.

24. Trachtenberg I. M. REACH is new eu legislation of evaluation and registration of chemical substances (review) / I.M. Trachtenberg, T.K.Korolenko, N.M.Dmytrukha // Modern problems of toxicology - 2008. - № 2. - С. 4-7

25. Voytkovich S. A. Efirnyie masla, aromatizatoryi, konservanty: Ogranicheniya pri ispolzovanii / S. A. Voytkovich. – М.: Pischevaya prom-st, 2000. – 85 с.

ОТДУШКИ В ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ

В.А. Туркина

*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, м. Львов
ЦНИЛ и лаборатория промышленной токсикологии ЛНМУ
им. Данила Галицкого, г. Львов*

Проведен анализ литературы по методологии регламентации отдушек, рассмотрены механизмы токсического действия данных соединений. Учитывая их подавляющую ольфакторную активность, допускается именно данное свойство использовать для обоснования регламентов допустимого содержания душистых веществ в производственной среде.

Ключевые слова: отдушки, регламентация, производственная среда

FRAGRANCES IN THE WORK ENVIRONMENT: REGULATORY ISSUES AND PERSPECTIVES

V.A. Turkina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The analysis of available literature on the methods for the regulation of fragrances was carried out and mechanisms of toxic effects of these compounds were considered. Taking into account their undeniable olfactory activity, this property is supposed to be used to support the rules of fragrances in the work environment .

Keywords: fragrances, regulation, work environment

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ГЕРБІЦИДІВ КЛАСУ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ НІКОСУЛЬФУРОНУ І РИМСУЛЬФУРОНУ.

*Грушка О.І., Туркіна В.А., Призиглей Г.В.
ЦНДЛ та лабораторія промислової токсикології ЛНМУ
ім. Данила Галицького, м. Львів*

На основі наявних у літературі даних та власних експериментальних досліджень проаналізовано токсикологічний вплив нікосульфурону і римсульфурону на організм теплокровних тварин. Встановлено, що обидва препарати за критерієм гострої пероральної токсичності відносяться до 4 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. Не володіють шкірно-резорбтивною та місцево-подразнюючою дією при нанесенні на шкіру, проявляють слабку подразнювальну дію на слизові оболонки та середньо виражену кумулятивну активність, не викликають сенсibilізацію організму. За отриманими даними розраховані величини ОБРВ для нікосульфурону та римсульфурону у повітрі робочої зони, яка складає 1,0 мг/м³, аерозоль.

Ключові слова: *сульфонілсечовинні гербіциди, нікосульфурон, римсульфурон, токсикологічні параметри, ОБРВ, повітря робочої зони.*

Вступ. Широке застосування у сільському господарстві хімічних засобів захисту рослин перетворилось на потужний постійно діючий чинник екологічного ризику. Пестициди, як забруднювачі ґрунтового покриву регіонального та планетарного масштабу, за пріоритетністю посідають місце у першій десятці [1]. Серед хімічних засобів захисту рослин найширше застосованими є гербіциди, перелік яких становить 43 % (430 найменувань) від усіх зареєстрованих в Україні препаратів (1004 найменувань) [2]. На сьогодні одним з найбільш перспективних хімічних класів гербіцидів є похідні сульфонілсечовини, які серед усіх зареєстрованих гербіцидних препаратів становлять 23% (100 найменувань) [2]. Більшість препаратів сульфонілсечовини мають загальну хімічну структуру, що складається з арилу, з'єданого сульфонілсечовинним містком з гетероциклом. Згідно з даними літератури [3,4], найбільшою гербіцидною активністю володіють сполуки, що містять на місці арилу бензолне кільце, заміщений в орто-положенні, незаміщений сульфонілсечовинний місток, а також піримідинові або триазинові

гетероцикли, замінені в 4-му і 6-му положеннях. У зв'язку з широким спектром гербіцидної дії і високою біологічною активністю асортимент препаратів сульфонілсечовини, які використовуються в сільському господарстві, з кожним роком розширюється. В даний час в «Перелік пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» входить 13 гербіцидів - похідних сульфонілсечовини і 7 сумішевих препаратів на їх основі [2].

Найбільш поширені гербіциди з діючою речовиною нікосульфуроном:

Астаміл 40 SC - гербіцид, вміст діючої речовини нікосульфурон 40 г/л, виробник ТОВ Астарта-Київ, Україна і Янгжоу Піонер Кемікал Ко Лтд., Китай;

Дублон, ВДГ - гербіцид, вміст діючої речовини нікосульфурон 40 г/л, флора сулам 7,4 г/л, складний 2-етилгексильовий ефір 2,4Д 615 г/л, виробник «Август», Росія;

Елюміс 105 ОД - гербіцид, вміст діючої речовини мезотрон 75 г/л, нікосульфурон 30 г/л, виробник Сингента, Швейцарія;

Нікоган™ МД – гербіцид, вміст діючої речовини нікосульфурон 40г/л, виробник БЦ Корпорація АДАМА Лтд. 2018, Україна.

Найбільш поширені гербіциди з діючою речовиною римсульфураном:

Арпад, ВДГ - гербіцид, вміст діючої речовини римсульфурон 250 г/кг, виробник ПЕТЕРС&БУРГ Корт, Росія;

Рамул, ВДГ – гербіцид, вміст діючої речовини римсульфурон 250г/кг, виробник ООО «СоюзАгроХим», Росія;

Тітус - гербіцид, вміст діючої речовини римсульфурон 250 г/кг, виробник “DuPont International Operations Sàrl” (Швейцарія);

Тезис, ВДГ – гербіцид, вміст діючих речовин: римсульфурон 500г/кг і тифенсульфурон-метил 250 г/кг, виробник Гарант Оптима, Угорщина;

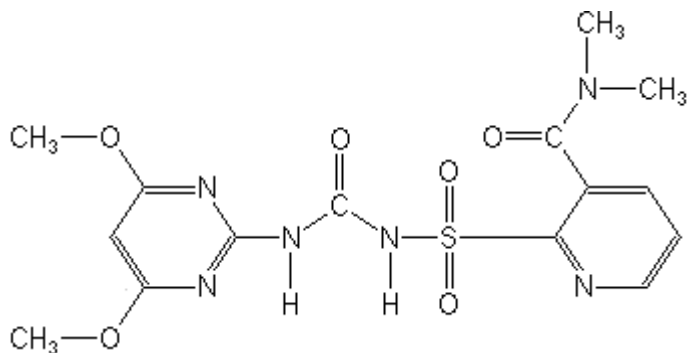
Цицерон, ВДГ – гербіцид, вміст діючої речовини римсульфурон 250г/кг, виробник «ДЛФ-Трифоліум», Данія.

Мета дослідження: провести порівняльну токсиколого-гігієнічну оцінку сульфонілсечовинних гербіцидів: нікосульфурону і римсульфурону на підставі аналізу даних літератури та результатів власних досліджень.

Матеріали і методи.

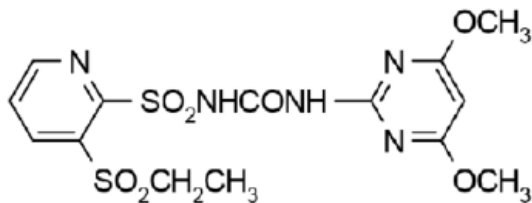
Об'єктами дослідження були нікосульфурон та римсульфурон. За хімічною структурою вони належать до сполук з гетероциклічним піридиновим кільцем, але розрізняються замісцувачами у піридиновому кільці радикалами: $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ (у нікосульфурону) і $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (у римсульфурону).

Нікосульфурон - 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-ілкарбамоїлсульфамоїл) N,N-диметилнікотинамід. Емпірична формула: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$. Структурна формула:



Синоніми: 2-(4,6-Диметоксипіримідин-2-ілкарбамоїлсульфамоїл)-N, N-диметилнікотинамід; 2-(4,6- Dimethoxyurimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-N,N-dimethylnicotinamide; Нікосульфурон; Мілагро; Містраль; Акцент; Nicosulfuron; Milagro; Mistral; Accent. Щільність: 1,41 г/см³ (при 25°C). Відносна молекулярна маса Мг: 410,41. За зовнішнім виглядом – біла кристалічна тверда речовина. Ступінь чистоти речовини: 95 %. Розчинність: у воді 0,4 г/л (pH5), 120 г/л (pH 6,8), 39,2 г/л (pH 8,8); в ацетоні 18,8 г/л, 64,4 г/л у ДМФ, в ацетонітрилі 23 г/кг, в толуолі 0,370 г/кг, в гексані <0,02 г/кг, в дихлорметані 160 г/кг (при 25°C). Температура плавлення: 169-172°C; (технічний, 140-161°C). Точка кипіння: 333,8°C при 760 мм рт. ст.. Температура спалаху: 155,7°C. Виробники: Україна, Швейцарія, Китай, Росія.

Римсульфурон - N-[[[(4,6-диметокси-2-піримідиніл) аміно] карбоніл] -3- (етилсульфоніл) -2-піридинсульфонамід. Емпірична формула: C₁₄H₁₇N₅O₇S₂. Структурна формула:



Синоніми: RIMSULFURO; 1- (4,6-диметоксипіримидин-2-іл) -3- (3-етилсульфоніл-2-піділсульфоніл) сечовина; RIMSULFURON PESTANAL, 100 MG; Totis; 3- (4,6-диметоксипіримидин-2-іл) -1- (3-етилсульфонілпіридин-2-іл) сульфонілсечовина; Римссульфурон, 1- (4,6-диметокси-2-піримідиніл) -3- [3- (етилсульфоніл) -2-піридинсульфоніл] мочеви́на. Щільність: 1,4918 г/см³. Відносна молекулярна маса Мг: 431,4. За зовнішнім виглядом - це біла кристалічна тверда речовина. Ступінь чистоти речовини: 95%. Розчинність: у

воді 135 мг/л при 25°C і рН=5, 5560 мг/л - при 25°C і рН=9. Температура плавлення: 176-178°C. Виробники: Швейцарія, Росія, Данія, Угорщина.

Нікосульфурон - це гербіцид широкого спектра, який може контролювати багато сортів кукурудзяних бур'янів. Ця селективність досягається завдяки здатності кукурудзи перетворювати нікосульфурон на нешкідливу сполуку. Механізм його дії полягає в пригніченні ферменту ацетолацетатсинтази (ALS) бур'янів, блокуючи синтез амінокислот, таких як валін та ізолейцин, і, нарешті, пригнічувати синтез білка та викликати загибель бур'янів.

Римсульфурон - гербіцид, що застосовується для контролю широкого спектру бур'янів в сільському господарстві. Гербіциди на основі римсульфурону рекомендовані і використовуються під час вирощування кукурудзи, картоплі і томатів. Римсульфурон - гербіцид сульфонілсечовини, який зупиняє ріст рослин, інгібуючи утворення ізолейцину, лейцину та валіну - амінокислот, необхідних для поділу клітин та росту рослин. Індивідуальні клітини, які вже сформувалися, коли бур'ян піддається дії римсульфурону, продовжує зростати до зрілості. Однак ці клітини не можуть розділитись на формування нових клітин. В результаті, бур'ян гине від голоду через брак конкретних амінокислот, необхідних для підтримки клітинного поділу або росту рослин.

Метаболізм нікосульфурону досліджували для насіння кукурудзи за допомогою листя, використовуючи 5-14C-піримідиніл та 2-14C-піридилмічену нікосульфурон. Встановлено, що метаболізм нікосульфурону в рослинах протікає двома шляхами: гідроліз сульфонілсечовини, що утворюють піридинсульфонамід і піримідинамін та гідроксилювання 5-піримідинового кільця, а потім кон'югація [4, 5].

Нікосульфурон швидко всмоктується, проте частково (близько 40%) у шурів після перорального введення. В організмі речовина широко та рівномірно розподіляється і виводиться переважно через фекалії (63-73%) та з сечею (23-28%).

Період напіврозпаду – 12-24 години. В основному сполука виділяється без змін (70-86%) [6, 7, 8, 9]. Затверджена в Україні допустима добова доза нікосульфурону становить 2,0 мг/кг [8].

Римсульфурон незначно всмоктується в шлунково-кишковому тракті і швидко елюїнує з сечею і фекаліями. Римсульфурон і його метаболіти не накопичуються в органах і тканинах. Період напіввиведення – 12-24 години.

Затверджена в Україні допустима добова доза (ДДД) римсульфурону для людини – 0,02 мг/кг.

У ґрунті (в залежності від вмісту органічної речовини, суми, рН, вологості, щільності і механічного складу ґрунтів) період напіврозпаду римсульфурону становить 5-40 діб. Згідно з прийнятими в Україні підходами і відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [9] римсульфурон можна віднести до

пестицидів 3-го класу небезпеки за показником «стабільність в ґрунті». За стабільністю в воді римсульфурон можна віднести до пестицидів 2 класу небезпеки.

Результати та їх обговорення.

Дані літературних джерел свідчать, що сульфонілсечовинні гербіциди є малотоксичними при пероральному та перкутанному надходженні, помірно токсичними при інгаляційному надходженні, не подразнюють або слабо подразнюють шкіру та помірно подразнюють слизові оболонки очей, не спричиняють сенсibiliзуючої дії. У лабораторних теплокровних тварин не виявлено видової та статеві чутливості до сульфонілсечовинних гербіцидів: коефіцієнт видової резистентності нижчий за 3, коефіцієнт статевої резистентності нижчий за 2 [4, 5]. Всі сполуки цього класу не володіють шкірно-резорбтивною дією. Коефіцієнт кумуляції за критерієм «летальність» вище 5. [5, 6, 8, 10, 11]. У той же час, величини зони хронічної і біологічної дії (Z_{ch} і Z_{biol}), що є непрямими показниками ступеня вираженості кумулятивного ефекту, а також їх діапазон, свідчать про можливість розвитку хронічного отруєння [10, 12].

За результатами експериментальних досліджень з вивчення кумулятивних властивостей, у препаратів класу сульфонілсечовини, незважаючи на відсутність загибелі тварин в підгострому експерименті ($K_{cum} > 5$ за критерієм «летальність» «- малокумулятивні сполуки»), спостерігається наявність функціональної кумуляції. Відзначається зміна показників, що характеризують функціональний стан печінки (зниження активності факторів протромбінового комплексу, активності АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, збільшення концентрації уробіліну в сечі), морфологічний склад крові (анемія з ретикулоцитозом), вуглеводний обмін (гіпоглікемічний ефект), а також зниження маси тіла [3, 4, 5, 10, 11].

Середньосмертельні дози (LD_{50}) нікосульфурону і римсульфурону для білих щурів та білих мишей перевищують 5000 мг/кг (4 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76). У клінічній картині гострої інтоксикації окрім адинамії упродовж 2-3 годин після введення, інших ознак інтоксикації не спостерігалось.

За літературними даними нікосульфурон має низьку гостру токсичність при інгаляційному шляху надходження. LC_{50} для щурів становить 5470 мг/м³ (експозиція 4 год) [7].

Місцево-подразнювальної і резорбтивно-токсичної дії при нанесенні нікосульфурону і римсульфурону на шкіру не виявлено. Внесення 50 мг препаратів в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало подразнення слизових оболонок інтенсивністю 3 бали (виділення – 1 бал, гіперемія – 1 бал, набряк – 1 бал). Ознаки подразнення зникали на 2-3 добу без проведення лікування.

В субхронічному експерименті за методикою Ліма і співавторів нікосульфурон і римсульфурон проявляють середньовиражені кумулятивні властивості. Коефіцієнт кумуляції нікосульфурону становить 4,74, а коефіцієнт кумуляції римсульфурону – 5,4.

Алергенної дії нікосульфурону і римсульфурону при дослідженні на мурчаках не виявлено [13, 14].

У хронічних експериментах нікосульфурон не проявляв токсичної дії. NOEL для собак-самців 147 мг/кг та самок 587 мг/кг; для мишей-самців – 199,3 мг/кг та самок – 1259 мг/кг; для самців-щурів – 199,3 мг/кг та самок – 254,4 мг/кг [3, 6, 7]. Для римсульфурону встановлені рівні NOAEL для собак (самців і самок) – 1,6 мг/кг, для мишей (самців і самок) – 350 мг/кг, для щурів (самців і самок) – 12 мг/кг [10, 11, 12, 14].

Пероральна гостра токсичність LD_{50} для технічного нікосульфурону становила >5000 мг/кг маси тіла (категорія токсичності IV). Гостра токсичність при попаданні на шкіру становила >2000 мг/кг маси тіла (категорія токсичності IV). Гостра інгалаційна концентрація LK_{50} становила >5,9 мг/л (категорія токсичності III). Проведене первинне тестування на подразнення шкіри показало, що речовина не подразнює і не сенсибілізує (категорія токсичності IV). Первинне випробування на подразнення слизових оболонок очей показало, що сполука є помірним подразником (категорія токсичності III) [7, 8, 13].

При субхронічному впливі нікосульфуроном у білих щурів ознаки токсичності або смертності не було. Речовина не вплинула на гематологічні та офтальмологічні показники. Первинними ефектами токсичності нікосульфурону було статистично достовірне зниження тромбоцитів ($p < 0,05$), яке не залежало від доз, спостерігалось зниження кальцію і білірубину в крові ($p < 0,05$) при рівних дозах 1500 ppm та вище у самців та самок. Кетони були присутні в сечі всіх самців експериментальної групи. Не спостерігалось жодного побічного впливу на вагу та морфологічну структуру внутрішніх органів. LOAEL для субхронічної токсичності нікосульфурону становить >20 000 ppm (1495/1830 мг/кг/день для самців/самок), а NOAEL – 20 000 ppm (1495/1830 мг/кг/добу для самців/самок) [13].

При введенні нікосульфурону 20 кроликам-самкам в дозах 0 (I), 100 (II), 500 (III), 1000 (IV), 2000 (V) мг/кг/добу з 7 до 19 дня вагітності, смертність становила: в групах (II) 1, (III) 1 (загинула на 23-й день), (V) 3. Клінічні ознаки: зниження маси тіла у тварин в групах, що отримували вищу дозу, зниження споживання їжі, діарея та виділення з піхви (V), збільшення частоти абортів (III, IV, V), збільшення кількості ранньої резорбції (III); у плода: зменшена маса тіла (IV), відсутність будь-яких змін, пов'язаних з отриманням речовини; можливий побічний ефект у самок – збільшення частоти абортів [7, 13].

Канцерогенна і мутагенна активність у нікосульфурону [7, 13] і римсульфурону не виявлені [11, 14].

Для проведення розрахунку орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) обох сполук використовували формули кореляційної регресії з врахуванням експериментально встановлених параметрів токсичності [15], [16]. Середні розрахункові величини ОБРВ нікосульфурону та римсульфурону у повітрі робочої зони складають відповідно 1,35 мг/м³ та 1,36 мг/м³.

Висновки. Таким чином, структурна відмінність у хімічній будові нікосульфурону і римсульфурону суттєво не впливає на параметри токсичності.

За літературними даними нікосульфурон і римсульфурон відносяться за критерієм гострої пероральної токсичності до 4 класу небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

Нікосульфурон і римсульфурон не володіють шкірно-резорбтивною і місцево-подразнюючою дією при нанесенні на шкіру. Проявляють слабку подразнювальну дію на слизові оболонки. Кумулятивна активність середньо виражена. Алергенної дії не виявлено.

Рекомендовані ОБРВ нікосульфурону та римсульфурону у повітрі робочої зони 1,0 мг/м³, аерозоль.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Спиридонов Ю.Я. Вопросы мониторинга пестицидов в окружающей среде / Ю.Я. Спиридонов, Г.Е. Ларина // *Агрохимия*. – 1999. - № 11. – С. 64-71
2. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: (офіційне видання)/під ред.Ящук В.О., Іванова Д.В., Кривошеї Р.М. [та інш.]/// Київ: Юнівест Медіа, 2012. – 831 с.
3. EXTOTOXNET. Extension Toxicology Network. Pesticide Information Profiles. Nicosulfuron. – 1996. – [<http://extoxnet.orst.edu/pips/nicosulf.htm>]
4. Ракитский В.Н. Токсичность и опасность гербицидов – производных сульфонилмочевины/В.Н. Ракитский, Н.С. Белоедова//*Токсикологический вестник*. – 2009. - №4. – С. 25-29.
5. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка сульфонілсечовинних гербіцидів з піримідиновим гетеро циклом / М.М. Коршун, В.Г. Бардов, О.М. Коршун, А.М. Антоненко // *Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця*, 2010, № 4, С. – 75-85.
6. Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision (TRED) for Nicosulfuron. – EPA. – 2004. – [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/nicosulfuron_tred.pdf]
7. Nicosulfuron; Pesticide Tolerances. – EPA. – Federal Register Volume 75. – Number 66. – 2010. – P.17573-17579. – [<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-04-07/html/2010- 7745.htm>]

8. Токсиколого-гігієнічна оцінка і регулювання гербіцидів, що містять нікосульфурон, для захисту кукурудзи /І.В. Лепешкін, В.І. Медведєв, П.Г. Жмійко, А.П. Гринько, Г.В. Зварич//Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2013. – №3 (62). – С.24-27.

9. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСан-ПІН 8.8.1.002-98, затв. МОЗ України 28.09.98. — № 2. — Київ, 1998. — 20 с.

10. Л.А. Любинская, Л.И. Повякель Токсикологическая характеристика производных сульфонилмочевины/ Современные проблемы токсикологии, 2000, № 2 - с.28-32.

11. Summary of Toxicology Data, Rimsulfuron, California EPA Department of Pesticide Regulation Medical Toxicology Branch, 1993. — 7 p.

12. Токсиколого-гигиеническая оценка и регламентация применения гербицидов на основе римсульфурана для борьбы с сорняками на кукурузе, картофеле и томатах /И.В. Лепешкин, В.И. Медведев, А.П. Гринько, В.Н. Баран, В.И. Лышавский, Г.В. Зварич, С.И. Ющук, Н.В. Ворушило // Проблемы питания, 2014, №2 (41)

13. USEPA; Нікосульфурон: Оцінка безпеки для здоров'я людини, що складається з Нікосульфурону. Ідентифікатор документа: EPA-HQ-OPP-2004-0308-0005 с. 28 (12 січня 2005 р.). Доступно станом на 16 червня 2011 року: <http://www.regulations.gov/#!home>.

14. Rimsulfuron (Matrix) Pesticide Tolerance. — №4(98). — 13 p.

15. МУ 4000-85 Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. - М., 1985.

16. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: утв. МЗ СССР 13.03.87 № 4263-87. — Киев, 1988.

REFERENCES

1. Spiridonov YU.YA. Voprosy monitoringa pesticidov v okruzhayushchej srede / YU.YA. Spiridonov, G.E. Larina // Agrohimiya. – 1999. - № 11. – S. 64-71.

2. Perelik pesty`cy`div i agroximikativ, dozvoleny`x do vy`kory`stannya v Ukraini: (oficijne vy`dannya)/pid red. Yashhuk V.O., Ivanova D.V., Kry`vosheyi R.M. [ta n..]// Ky`yiv: Yunivest Media, 2012. – 831 s.

3. EXTOWNET. Extension Toxicology Network. Pesticide Information Profiles. Nicosulfuron. – 1996. – [http://extownet.orst.edu/pips/nicosulf.htm].

4. Rakitskij V.N. Toksichnost' i opasnost' gerbicidov – proizvodnyh sul'fonilmocheviny/V.N. Rakitskij, N.S. Beloedova//Toksikologicheskij vestnik. – 2009. - №4. – S. 25-29.

5. Porivnyal`na toksy`kologo-gigiyenichna ocinka sul'fonilsechovy`nny`x gerbicy`div z piry`midy`novy`m getero cy`kлом / M.M. Korshun, V.G.

Bardov, O.M. Korshun, A.M. Antonenko // Naukovy`j visny`k nacional`nogo medy`chnogo universy`tetu imeni O.O. Bogomol`cya, 2010, # 4, S. – 75-85.

6. Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision (TRED) for Nicosulfuron. – EPA. – 2004. – [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/nicosulfuron_tred.pdf].

7. Nicosulfuron; Pesticide Tolerances. – EPA. – Federal Register Volume 75. – Number 66. – 2010. – P.17573-17579. – [<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-04-07/html/2010-7745.htm>].

8. Toksy`kologo-gigiyenichna ocinka i regulyuvannya gerbicy`div, shho mistyat` nikosul`furon, dlya zaxy`stu kukurudzy` /I.V. Lep`oshkin, V.I. Medvedev, P.G. Zhmin`ko, A.P. Gry`n`ko, G.V. Zvary`ch//Suchasni problemy` toksy`kologiyi, xarchovoyi ta ximichnoyi bezpeky`. – 2013. №3 (62). – S.24-27.

9. Gigiyenichna klasyfikaciya pesty`cy`div za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98, zatv. MOZ Ukrayiny` 28.09.98. — # 2. — Ky`yiv, 1998. — 20 s.

10. L.A. Lyubinskaya. L.I. Povyakel Toksikologicheskaya kharakteristika proizvodnykh sulfonilmocheviny/ Sovremennyye problemy toksikologii. 2000. № 2 – s.28-32.

11. Summary of Toxicology Data, Rimsulfuron, California EPA Department of Pesticide Regulation Medical Toxicology Branch, 1993. — 7 p.

12. Toksikologo-gigiyenicheskaya otsenka i reglamentatsiya primeneniya gerbitsidov na osnove rimsulfurona dlya borby s sornyakami na kukuruze. kartofele i tomatakh /I.V. Lepeshkin. V.I. Medvedev. A.P. Grinko. V.N. Baran. V.I. Lyshavskiy. G.V. Zvarich. S.I. Yushchuk. N.V. Vorushilo //Problemy pitaniya. 2014. №2 (41).

13. USEPA; Nikosulfuron: Otsinka nebezpeki dlya zdorov`ya lyudini. shcho skladaetsya z Nikosulfuronu. Identifikator dokumenta: EPA-HQ-OPP- 2004-0308-0005 s. 28 (12 sichnya 2005 r.). Dostupno stanom na 16 chervnya 2011 roku: <http://www.regulations.gov/#!home>. Rimsulfuron (Matrix) Pesticide Tolerance. — №4(98). — 13 p.

14. MU 4000-85 Metodicheskiye ukazaniya po ustanovleniyu oriyentirovochnykh bezopasnykh urovney vozdeystviya vrednykh veshchestv v vozdukhre rabochey zony. - M.. 1985.

15. Metodicheskiye ukazaniya po gigiyenicheskoy otsenke novykh pestitsidov: utv. MZ SSSR 13.03.87 № 4263-87. — Kiyev. 1988.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ГЕРБИЦИДОВ КЛАССА СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ НА ПРИМЕРЕ НИКОСУЛЬФУРОНА И РИМСУЛЬФУРОНА

Грушка О.И., Кузьминов А.Б., Туркина В.А., Призиглей А. В.
Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов

На основе имеющихся в литературе данных и собственных экспериментальных исследований проанализированы токсикологическое влияние никосульфурона и римсульфурона на организм теплокровных животных. Установлено, что оба препарата по критерию острой пероральной токсичности относятся к 4 классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. Они не обладают кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием при нанесении на кожу, проявляют слабое раздражающее действие на слизистые оболочки и средне выраженные кумулятивные свойства, не вызывают сенсибилизацию организма. На основании полученных данных рассчитаны величины ОБУВ для никосульфурона и римсульфурона в воздухе рабочей зоны, которые составляют 1,0 мг/м³, аэрозоль.

Ключевые слова: *сульфонилмочевины гербициды, никосульфурон, римсульфурон, токсикологические параметры, ОБУВ, воздух рабочей зоны.*

COMPARATIVE TOXICOLOGICAL-HYGIENIC ASSESSMENT OF SULFONYLLIC ACID SODIUM HERBICIDES WITH AN EXAMPLE OF NICOSULFURON AND RYMSULFURON

Hrushka O.I., Kuzminov O.B., Turkina V.A., Pryzyhlei H. V.
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

The toxicological effects of Nicosulfuron and Rimsulfuron on the body of warm-blooded animals have been analyzed on the basis of data available in the literature and own experimental studies. It was established that both preparations according to the criterion of acute oral toxicity are classified into 4 classes of danger in accordance with GOST 12.1.007-76. They do not possess skin-resorptive and locally-irritating action when applied to the skin, show a weak irritant effect on the mucous membranes and moderate cumulative activity, do not cause sensitization of the organism. Based on the data obtained, the values of OBRV for nicosulfuron and rimsulfuron in the air of the working zone, which is 1.0 mg / m³, is aerosol.

Key words: *sulfonylhureasic herbicides, nicosulfuron, rimsulfuron, toxicological parameters, OBRV, air of working zone.*

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОБРВ МЕТОНАТУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

*Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Призиглей Г.В.,
Туркіна В.А., Кузьмінов О.Б., Грушка О.І.
ЦНДЛ та лабораторія промислової токсикології ЛНМУ
ім. Данила Галицького, м. Львів*

На основі експериментальних даних та узагальнення даних літератури проаналізовано токсикологічний вплив метонату на організм теплокровних тварин. Встановлено, що метонат за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 4 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. Він не володіє шкірно-резорбтивною та місцево-подразнюючою дією при нанесенні на шкіру та слизові оболонки, не викликає сенсibiliзацію організму, проявляє слабку кумулятивну активність. За отриманими даними розраховано величину ОБРВ для метонату у повітрі робочої зони, яка складає $3,0 \text{ мг/м}^3$, аерозоль.

Ключові слова: метонат, токсикологічні параметри, ОБРВ, повітря робочої зони.

В умовах невинного росту серцево-судинних захворювань, в тому числі ішемічної хвороби серця, багато уваги приділяється кардіопрепаратам, які стимулюють метаболічні процеси. Одним з таких ефективних препаратів є метонат, який був синтезований у СРСР під назвою мілдронат, а запатентований і дозволений для застосування в медицині під назвою мельдоній [1]. Метонат (мілдронат) являє собою речовину, що поліпшує енергетичний обмін речовин в клітинних структурах через оптимізацію використання кисню при кисневій недостатності або порушенні кровотоку, поліпшуючи енергозабезпечення внутрішніх органів, стимулюючи альтернативний синтез енергії з глюкози і знижуючи вміст жирних кислот в мітохондріях [2].

Фармацевтичним підприємством України, де налагоджено випуск метонату, є ПАТ «Фармак» (м.Київ). Зростання обсягів виробництва в українській фармацевтичній галузі актуалізує проблему небезпеки лікарських речовин в умовах їх виробництва. Одним із запобіжних заходів є розробка гігієнічних регламентів безпеки виробництва і нормування в повітрі робочої зони на основі всебічної токсикологічної оцінки препарату.

Мета дослідження: встановлення параметрів токсичності метонату та визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин з подальшим розрахунком ОБРВ для повітря робочої зони.

Матеріали і методи:

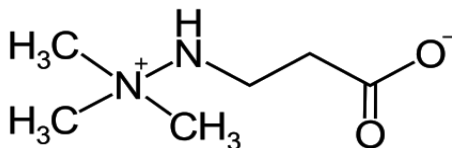
Непатентована назва речовини: Метонат; Мілдронат; Мельдоній.

Хімічна назва речовини: 2-(2-Карбоксietил)-1,1,1-триметилгідразиній, гідроксид, внутрішня сіль; 2-(2-Карбоксиетил)-1,1,1-триметилгідразиній, гідроксид, внутрєнная соль; Hydrazinium; 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-hydroxide, inner salt.

Синоніми: 3-(2,2,2-Триметилгідразиній) пропіонат дигідрат; Кватерин; Mildronate; Mildronatum; Mildonium; Kvaterin; Quaterin; Diazanium; 3-(2,2,2-Триметилгідразиній) пропіонат; 3-(2,2,2-Триметилгідразиній) пропіонат моногідрат; 2-(2-Карбоксietил)-1,1,1-триметилгідразиній; 2-(2-Карбоксietил)-1,1,1-триметилгідразинія гідрохлорида внутрішня сіль; 3-2,2,2-Триметилгідразинпропіонат; 3-2,2,2-Trimethylhydrazinepropionate; 3-(2,2,2-trimethylhydraziniumyl)propionate; 3-(2,2,2-Trimethyldiazanium-2-ium-1-yl)propionate; 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, inner salt; 3-(1,1,1-trimethylhydrazinium-2-yl)propionate; 3-(1,1,1-trimethylhydrazinium-2-ium-1-yl)propionate; 3- [(trimethylazaniumyl)amino]propanoate (IUPAC name); 3-ТМНР

Рєстрацийні номери: CAS № 76144-81-5, RTECS MW033362

Структурна формула:



Фізико-хімічні властивості:

Агрегатний стан: твердий, порошкоподібний. Ступінь чистоти: 99,0-101,0 % (у перерахунок на безводну речовину). Відносна молекулярна маса Mr: 182,22 а.о.м. Хімічна формула: C₆-H₁₄-N₂-O₂ x 2H₂O. Точка плавлення: 85-90°C (для безводної форми). Точка кипіння: розкладається при температурі > 150°C. Розчинність у воді: легко розчинний (>40 мг/мл при 20°C). Розчинність у жирах: не виявлена. Розчинність у інших розчинниках: малорозчинний у діетиловому ефірі, практично нерозчинний в ацетоні, хлороформі, добре розчиняється в метанолі, етиловому спирті. Змішуваність (речовина-вода, 20°C): не змішується. Водневий показник: рН = 7,0-9,0 (10% розчин). Летючість: нелетке в стандартних умовах. Колір: білий або майже білий із жовтуватим відтінком. Запах: слабкий. Тиск насиченої пари: не утворює пари. Реакційна здатність: окислюється, галогенізується, небезпечна полімерізація не відбувається. Гігроскопічна речовина. Розпливається в вологому повітрі. Утворює гідратні форми [3].

В умовах виробництва в повітря робочої зони поступає у вигляді аерозолю дезінтеграції на стадії приготування та фасування препарату.

Експериментальна робота проведена на білих безпородних щурах-самцях віком 3-3,5 місяці і масою тіла 180-200 г, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні тварини отримували стандартний гранульований корм з необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” [4] та “Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах” [5].

Гостру токсичність препарату визначали на білих щурах і білих мишах [6]. Препарат вводили перорально натще у вигляді суспензії з додаванням розчинника олії. За тваринами спостерігали впродовж 14 діб. Клінічні спостереження включали: контроль інтенсивності та характеру рухової активності, стану шкірного покриву, зміни дихання, вживання їжі та води. Резорбтивно-токсичну і місцево-подразнювальну дію встановлювали на білих щурах методом хвостової проби. Можливість впливу на слизову оболонку визначали шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Упродовж 4-х тижнів проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали за класифікацією A. Majda, K. Chrusaielska [7]

Результати та їх обговорення.

Токсикологічні дослідження метонату на тваринах виявили, що середньосмертельна доза препарату LD_{50} при внутрішньо шлунковому введенні білим щурам визначена в межах 20000-25000 мг/кг, у мишей складала 18500 м/кг. При цьому спостерігалися такі клінічні ознаки: пригнічення загальної активності, стимуляція дихання [8]. При клінічних дослідженнях препарату на людині виявлено, що при передозуваннях можна спостерігати такі симптоми: тахікардія, зміни артеріального тиску, психомоторне збудження, іноді диспепсичні явища або алергічні прояви. Найбільш вразливі системи організму – печінка і нирки, особливо у пацієнтів з відповідними хронічними захворюваннями [2].

Кумуляція за методикою Ліма та співав. слабка. Коефіцієнт кумуляції перевищує 5. Препарат швидко адсорбується і виводиться з організму [2,8].

При дослідженні шкірно-подразнюючої та іритивної дії метонату не спостерігалися ознаки подразнення шкіри та слизових оболонок очей. Шкірно-резорбтивна та сенсibiliзуюча дія не виявлена [9]. При довготривалому лікуванні препаратом у пацієнтів з підвищеною чутливістю до речовини можливі алергічні реакції – шкірний свербіж, почервоніння, висип, набряк [8].

При систематичному пероральному введенні метонату щурам та мишам на протязі 6 місяців в дозах до 800 мг/кг не було виявлено суттєвих змін гемопоеза, функціонального стану печінки та нирок або яких-небудь структурних порушень тканин внутрішніх органів [9]. Деякі автори вказують на виникнення стеатозу печінки у щурів, що отримували препарат в дозі 20 мг/кг на протязі 3-6 тижнів [2,10].

В іншому дослідженні у групи щурів, що отримували метонат (мілдронат) в дозі 400 мг/кг/добу на протязі 60 діб було виявлено збільшений вміст ліпідів в печінці. Однак функціональних порушень ліпідного обміну в печінці не спостерігалось, як і підвищеного вмісту ліпідів у серці [2,10].

Результати інших досліджень свідчать, що довготривале введення препарату викликає значні зміни в гомеостазі карнітину, але це не пов'язано з порушеннями функцій серця чи печінки [11].

Метонат не викликає канцерогенні ефекти в дослідах на мишах [12].

Мутагенної активності препарату при дослідженнях на штаммах *Salmonella typhimurium* та *Drosophila melanogaster* не виявлено [12].

При вивченні віддалених наслідків впливу даної речовини не спостерігалось жодного специфічного впливу на репродуктивну функцію (гонадотоксичність) у дослідах на мурчаках при введенні 2,0 г перорально на протязі 90 діб [13]. У проведених дослідженнях не було доведено те, що метонат може викликати ембріотоксичні та тератогенні ефекти на рівні терапевтичних доз. Проте питання про безпеку розвитку цих ефектів у людини залишається відкритим. Метонат і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр. Для запобігання можливого негативного впливу на плід протипоказано його вживання при вагітності та годуванні груддю [13]. При лікуванні метонатом в терапевтичній дозі пацієнтів при проведенні терапії постінфарктних станів ніяких побічних ефектів виявлено не було [14].

При дослідженні гострої інгалаційної токсичності величина CL_{50} не досягається [2].

Для планування досліджень по встановленню порогової концентрації (Lim_{ac}) метонату при однократному інгалаційному впливі було використано рівняння кореляційної залежності згідно методичних вказівок [15].

$$\lg Lim_{ac} = 0,65 * \lg(MTHD) + 1,75$$

$$Lim_{ac} = 56,23 \text{ мг/м}^3$$

З метою визначення Lim_{ac} препарат вводили інтраназально білим щурам в дозах, що відповідали в перерахунку на концентрації 20 мг/м³, 60 мг/м³ та 180 мг/м³.

В якості критеріїв токсичного впливу визначали біохімічні та гематологічні показники, враховуючи дані літератури та напрямок дії метонату на організм лабораторних тварин у гострому експерименті з пероральним введенням препарату.

За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив метонату в усіх досліджених концентраціях не викликав загибелі піддослідних тварин. Клінічні симптоми інтоксикації характеризувалися порушенням ритму дихання та зниженням рухової активності упродовж 2-3 годин від початку експерименту.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 180 мг/м³ та 60,0 мг/м³ на другу добу спостерігалось статистичне зменшення рівнів гемоглобіну, хлоридів у сировотці крові, СПП, показника «норкового рефлексу» та статистичне збільшення рівня АЛТ. Решта досліджуваних показників суттєво не відрізнялись в порівнянні з контролем.

В якості порогової концентрації метонату (Lim_{ac}) при однократному інгаляційному впливові прийнята концентрація 60,0 мг/м³.

Розрахунок орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) проведено з використанням встановлених параметрів токсичності згідно з формулами, наведеними у методичних вказівках № 4000-85 та № 1943-78 [16, 17].

Для розрахунку величини ОБРВ у повітрі робочої зони використані формули кореляційної регресії № 18, 20, 21, 22:

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБРВ} &= 0,77 \lg \text{МДТД} + 0,34 \\ \text{ОБРВ} &= 2,2 \text{ мг/м}^3 \end{aligned} \quad (18)$$

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБРВ} &= 0,21 * \lg(LD_{50} \text{ в/бп}) + 0,55 * \lg \text{МДТД} - 0,33 \\ \text{ОБРВ} &= 2,7 \text{ мг/м}^3 \end{aligned} \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБРВ} &= 0,45 \lg Lim_{ac} + 0,5 \lg \text{МДТД} - 0,43 \\ \text{ОБРВ} &= 2,3 \text{ мг/м}^3 \end{aligned} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБРВ} &= 0,49 \lg \text{МДТД} + 0,42 \lg Lim_{ac} + 0,11 \lg LD_{50 \text{ в/б}} - 0,75 \\ \text{ОБРВ} &= 2,9 \text{ мг/м}^3 \end{aligned} \quad (22)$$

Середньгеометрична розрахункова величина ОБРВ метонату у повітрі робочої зони складає 2,5 мг/м³. В якості гігієнічного нормативу ОБРВ у повітрі робочої зони рекомендується величина 3,0 мг/м³, аерозоль.

Висновки

Метонат за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 4 класу небезпеки (ГОСТ 12.1.007-76). Видова чутливість тварин до дії препарату слабо виражена.

Метонат не володіє шкірно-резорбтивною та місцево-подразнюючою дією при нанесенні на шкіру і слизові оболонки, не викликає сенсibilізацію організму, проявляє слабку кумулятивну активність.

Рекомендований ОБРВ метонату у повітрі робочої зони 3,0 мг/м³, аерозоль.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Калвиньш И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегулятора — милдроната / И.Я. Калвиньш// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия.- 1991.- №19. - с.7-14.

2. Nikolajs S., Aleksandrs G., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications / S.Nikolajs, G.Aleksandrs, I.Kalvinsh // CNS Drug Reviews.- 2005.- Vol. 11, No. 2. - pp. 151–168.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. / М.Д.Машковский // В двух томах. Т.2.- Изд.13.- Харьков:Торсинг,1998.- с.175-176.

4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes./ European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series No. 123. // [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm (accessed on 11 April 2005)

5. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах / Офіційний вісник України. – Офіц. вид. – 2012 р. – № 24. – С. 82. (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249)

6. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. – Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1959. – 112с.

7. Assessing the impact of hazardous chemicals on the skin and justification of maximum allowable levels of contamination of the skin e. MU No 2102 -79, Utv. MZ SSSR 01.11.1979], М., 1980, 22 р. Russian (Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи: МУ No 2102-79 [Утв. МЗ СССР 01.11.1979] М., 1980. – 22 с.

8. Ряшенцева А.Н. Негативное влияние мельдония на организм человека / А.Н. Ряшенцева, А.В. Горбунов // Научное сообщество студентов: материалы IX Междунар. студенч. науч.–практ. конф. (Чебоксары, 31 мая 2016 г.).- В 2 т. Т. 1.- Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2016. – С. 49-51.

9. Petersone I., Veveris M., Berzina D., Kalnciema V., Lepika V., Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate./ I. Petersone, M. Veveris, D. Berzina, V.Kalnciema, V. Lepika, I. Eglite// Ēksp Klin Farmakoter (Riga).- 1991.- Issue 19.- pp. 67–71.

10. Spaniol M., Brooks H., Auer L. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al.// Eur J Biochem.- 2001; 268.- pp.1876–1887.

11. Hayashi Y, Muranaka Y, Kirimoto T, Asaka N, Miyake H, Matsuura N. Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats. / Y. Hayashi, Y. Muranaka, T. Kirimoto, N.Asaka, H. Miyake, N. Matsuura //Biol Pharm Bull,- 2000; 236.- pp. 770–773.

12. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B., Vilskersts R., Skapare E., Cirule H., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M. Effects of Long-Term Mildronate Treatment on Cardiac and Liver Functions in Rats. / E. Liepinsh, J. Kuka, B.Svalbe, R. Vilskersts, E. Skapare, H. Cirule, O. Pugovics, I. Kalvinsh, M.Dambrova // Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.- 2009, 105.- pp. 387–394.

13. Petersone I., Veveris M., Berzina D., Kalnciema V., Lepika V., Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate./ I. Petersone, M. Veveris, D. Berzina, V.Kalnciema, V. Lepika, I. Eglite// Ēksp Klin Farmakoter (Riga).- 1991.- Issue 19.- pp. 67–71.

14. Zheltikova E.N., Nechaeva G.I. Effects of Meldonia in Early Postmyocardial Infarction Period // [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://cardio-journal.ru/en/archive/article/31656>.

15. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: Методические указания: МУ № 1.1.726-98 [Утв. МЗ РФ 28.12.1998].- М., 1999. - 70 с.

16. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны : МУ № 4000–85. - М., 1985.

17. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов: МУ №1943-78 - М.: Минздрав СССР, 1979.

REFERENCES

1. Kalvynsh Y.Ia. Sintez y byolohycheskaia aktivnost novoho byorehuliatora — myldronata / Y.Ia. Kalvynsh// Eksperimentalnaia y klynicheskaia farmakoterapiya.- 1991.- №19. - s.7-14. (in Russian)

2. Nikolajs S., Aleksandrs G., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications / S.Nikolajs, G.Aleksandrs, I.Kalvinsh // CNS Drug Reviews.- 2005.- Vol. 11, No. 2. - pp. 151–168. (in English)

3. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennye sredstva. / M.D.Mashkovskiy // V dvukh tomakh. T.2.- Yzd.13.- Kharkov:Torsynh,1998.- s.175-176. (in Russian)

4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes./ European Communities (EC)

– Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series No. 123. // [Elektronnyy resurs] – Rezhym dostupu do resursu: www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm (accessed on 11 April 2005). (in English)

5. The procedure of experiments on animals for research institutions, Ofitsiynyy visnyk Ukrayiny, Ofits. vyd. 2012. No 24. p. 82. (Normativnyy dokument Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrayiny. Nakaz vid 01.03.2012 No 249) (in Ukraine)

6. Belen'kyy M.L. Elements of quantitative evaluation of the pharmacological effect M.L. Belen'kyy. Ryha: Yzd-vo AN LatvSSR, 1959. 112p. (in Russian)

7. Assessing the impact of hazardous chemicals on the skin and justification of maximum allowable levels of contamination of the skin e. MU No 2102 -79, Utv. MZ SSSR 01.11.1979], M., 1980, 22 p. (in Russian)

8. Riashentseva A.N. Nehatyvnoe vlyaniye meldonii na orhanyzm cheloveka / A.N. Riashentseva, A.V. Horbunov // Nauchnoe soobshchestvo studentov: materyaly IX Mezhdunar. studench. nauch.–prakt. konf. (Cheboksary, 31 maia 2016 h.).- V 2 t. T. 1.- Cheboksary: TsNS «Ynteraktyv plus», 2016. – S. 49-51. (in Russian)

9. Petersone I., Veveris M., Berzina D., Kalnciema V., Lepika V., Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate./ I. Petersone, M. Veveris, D. Berzina, V.Kalnciema, V. Lepika, I. Eglite// Éksp Klin Farmakoter (Riga).- 1991.- Issue 19.- pp. 67–71. (in English)

10. Spaniol M., Brooks H., Auer L. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al.// Eur J Biochem.- 2001 ;268.- pp.1876–1887. (in English)

11. Hayashi Y, Muranaka Y, Kirimoto T, Asaka N, Miyake H, Matsuura N. Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats. / Y. Hayashi, Y. Muranaka, T. Kirimoto, N.Asaka, H. Miyake, N. Matsuura //Biol Pharm Bull,- 2000; 236.- pp. 770–773. (in English)

12. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B., Vilskersts R., Skapare E., Cirule H., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M. Effects of Long-Term Mildronate Treatment on Cardiac and Liver Functions in Rats. / E. Liepinsh, J. Kuka, B.Svalbe, R. Vilskersts, E. Skapare, H. Cirule, O. Pugovics, I. Kalvinsh, M.Dambrova // Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.- 2009, 105.- pp. 387–39 (in English)

13. Petersone I., Veveris M., Berzina D., Kalnciema V., Lepika V., Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate./ I. Petersone, M. Veveris, D. Berzina, V.Kalnciema, V. Lepika, I. Eglite// Éksp Klin Farmakoter (Riga).- 1991.- Issue 19.- pp. 67–71

14. Zheltikova E.N., Nechaeva G.I. Effects of Meldonia in Early Postmyocardial Infarction Period // [Elektronnyy resurs] – Rezhym dostupu do resursu: <https://cardio-journal.ru/en/archive/article/31656>. (in English)

15. Hygienychneskoe normirovaniye lekarstvennykh sredstv v vozdukhie rabochei zony y atmosfernom vozdukhie naselennikh mest y vode vodnykh obektov: Metodicheskiye ukazaniya: MU № 1.1.726-98 [Utv. MZ RF 28.12.1998].- M., 1999. - 70 s. (in Russian)

16. Methodical instructions for establishing indicative safe levels of exposure to harmful substances in the air of the work area: MU No 4000-85. M., 1985. (in Russian)

17. Methodical instructions for the use of calculated and express-experimental methods for the hygienic regulation of chemical compounds in water in water bodies: MU No 1943-78. M.: Mynzdrav SSSR, 1979. (in Russian)

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОБУВ МЕТОНАТА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

*Кузьминов Б.П., Зазуляк Т.С., Призиглей А. В., Туркина В.А.,
Кузьминов А.Б., Грушка О.И.*

*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов*

На основе экспериментальных и обобщенных литературных данных проанализовано токсикологическое влияние метоната на организм теплокровных животных. Установлено, что метонат по критериям острой пероральной токсичности относится к 4 классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. Не обладает кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием при нанесении на кожу и слизистую оболочки, не вызывает сенсибилизацию организма, проявляет слабую кумулятивную активность. Расчитана величина ОБУВ для метоната в воздухе рабочей зоны, которая составляет. 3,0 мг/м³, аэрозоль.

Ключевые слова: метонат, токсикологические параметры, ОБУВ, воздух рабочей зоны.

SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE SRLI METONATE IN THE AIR OF THE WORKING AREA

*Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Pryzyhlei H. V., Turkina V.A.,
Kuzminov O.B., Hrushka O.I.*

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

The toxicological influence of the metonate on the bodies of warm-blooded animals has been analyzed on the basis of experimental and literature data. It

was established that the method, according to the criterion of acute oral toxicity, belongs to the 4th class of danger in accordance with GOST 12.1.007-76. It does not perform any skin-resorptive and locally-irritating action when applied to the skin and mucous membranes, does not cause sensitization of the body and shows a weak cumulative activity. As a result of the experiment, we calculated the value for SRLI metonate in the air of the working area, which accounts for 3.0 mg / m³, aerosol.

Key words: *metonate, toxicological parameters, SRLI, air of the working zone.*

КОНТРОЛЬ ВМІСТУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ НА ДІЛЯНЦІ З ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НАФТИЗИН®

*Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, І.А. Швець, О.Б. Кузьмінов
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів*

Розроблено та метрологічно атестовано методику вимірювання масової концентрації нафазоліну нітрату у повітрі робочої зони. Натурними дослідженнями підтверджено, що найвища ймовірність хімічного забруднення повітря робочої зони лікарською субстанцією існує на етапі зважування нафазоліну нітрату та при загрузці субстанції у реактор-змішувач.

Ключові слова: нафазоліну нітрат, повітря робочої зони, методика вимірювання

Нафтизин® – запатентована назва лікарського препарату, який внесений до Державного реєстру лікарських засобів України. Лікарська форма – краплі назальні. Фармакотерапевтична група – протинабрякові препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Виробник – ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна. За даними компанії IQVIA (раніше ТОВ «Ай Ем Ес Хелс Технолоджи Солюшнс Україна»), яка надає послуги у фармацевтичній і біофармацевтичній областях, зокрема, щодо аналізу продажів і затребуваності препаратів по країнах, Нафтизин® є одним із лідером продажів в Україні у 2003-2018 роках.

В процесі виробництва лікарських засобів в повітря робочої зони можуть потрапляти різноманітні хімічні речовини, до яких відносяться як активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ, лікарська речовина, діюча речовина, субстанція), так і допоміжні речовини. Діючою речовиною у складі препарату Нафтизин® є нафазоліну нітрат, допоміжними речовинами є борна кислота та вода підготовлена.

Відповідно до чинного санітарного законодавства України, виробничі підприємства, на яких існує небезпека хімічного забруднення виробничого середовища, зобов'язані розробляти і здійснювати санітарні заходи та забезпечувати лабораторний контроль за виконанням вимог щодо безпеки шкідливих для здоров'я факторів [1-3], що і визначило мету та завдання даної роботи.

Мета дослідження: встановлення потенційних джерел забруднення шкідливими хімічними сполуками ділянки виробництва лікарського пре-

парату Нафтизин® та розробка методики вимірювання масової концентрації нафазоліну нітрату у повітрі робочої зони.

Матеріали та методи досліджень: аналіз технологічної схеми виготовлення лікарського засобу Нафтизин®; вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції, розробка та валідація методики вимірювання відповідно до вимог ДСТУ EN 482:2016, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-4:2005, ДСТУ-Н РМГ 76:2008, ДСТУ-Н РМГ 43:2006, Eurachem Guide, 2014, ГОСТ 8.10-99 [4-10].

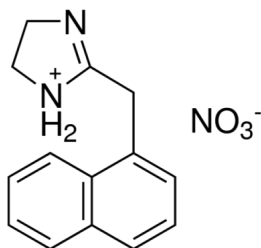
Результати та їх обговорення.

Виробництво назальних крапель Нафтизин® складається зі стадій допоміжних робіт та технологічних процесів. Стадії допоміжних робіт включають санітарно-гігієнічну підготовку виробництва (підготовку приміщень до роботи, миття й очищення устаткування, підготовку технологічного одягу, підготовку персоналу), одержання води очищеної, підготовку пробок гумових. Стадії технологічних процесів включають приготування та фільтрацію розчину нафазоліну нітрату, наповнення розчину у флакони та їх закупорювання, стерилізацію флаконів з розчином, пакування, маркування та відвантаження готової продукції (етикетування флаконів, пакування флаконів у пачки, групове пакування, складування). При цьому в реактор-змішувач за допомогою вакууму зі збірника завантажують очищену попередньо нагріту воду, далі через люк реактора вручну завантажують попередньо зважену борну кислоту та нагрівають суміш до повного розчинення кислоти. Далі розчин охолоджують, до нього також вручну завантажують субстанцію та перемішують до повного розчинення речовини. Отриманий розчин подають за допомогою насосу у збірник та далі на фільтрувальну установку, звідки за допомогою стиснутого повітря подають у приймальник дозувально-розливної машини для наповнення розчином флаконів та їх закупорювання.

Найвища ймовірність хімічного забруднення ймовірно існує на ділянках з відкритим доступом до сировини, а також під час очищення технологічного обладнання [11-13]. Використання герметичного обладнання та повне розділення технологічних процесів, що здійснюється відповідно до вимог належної виробничої практики, попереджає перехресну контамінацію виробничих ділянок [14].

Діюча речовина препарату Нафтизин® – нафазоліну нітрат, є кристалічним порошком білого або майже білого кольору. Сполука важкорозчинна у воді, розчинна у 95 % спирті, малорозчинна у хлороформі, практично нерозчинна у ефірі. Номер за CAS: 5144-52-5, відносна молекулярна маса: 273,29, емпірична формула $C_{14}H_{14}N_2 HNO_3$. Синоніми: нафтизин, 2-(1-Naphthylmethyl) imidazoline nitrate, 2-(нафтаген-1-ілметил)-4,5-дигідро-1H-імідазолу нітрат.

Структурна формула:



Гігієнічний норматив – гранично допустима концентрація (ГДК) у повітрі робочої зони 0,1 мг/м³, агрегатний стан у повітрі – пил або аерозоль [15].

Визначення нафазоліну нітрату в повітрі робочої зони виконують методом, який базується на вимірюванні власного світлопоглинання розчину нафазоліну нітрату в УФ-області спектра за аналітичної довжини хвилі $\lambda = 280$ нм.

Відбір проб повітря робочої зони проводять шляхом аспірації з концентруванням пилу та аерозолію нафазоліну нітрату на фільтрі АФА ВП-20.

Обчислення масової концентрації нафазоліну нітрату здійснюють за градуальною залежністю величини оптичної густини від кількості речовини у градувальних розчинах.

Межа кількісного визначення нафазоліну нітрату в аналізованому об'ємі проби – 20 мкг. Нижня межа вимірювання масової концентрації нафазоліну нітрату в повітрі робочої зони (за відбору 400 дм³ повітря) – 0,05 мг/м³. Методика селективна у присутності інших компонентів препаративної форми нафазоліну нітрату.

Методика забезпечує виконання вимірювань масової концентрації нафазоліну нітрату в повітрі робочої зони в діапазоні від 0,05 мг/м³ до 0,20 мг/м³ з відносною сумарною стандартною непевністю виміру u_c , % та границями відносної сумарної похибки вимірювань $\pm \delta$, %, що не перевищують значень, наведених у таблиці 1 за довірчої імовірності $P = 0,95$.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики та нормативи оперативного контролю

Діапазон вимірювань масової концентрації нафазоліну нітрату, ρ , мг/м ³	Відносна сумарна стандартна непевність виміру, u_c , %	Границі відносної сумарної похибки вимірювань, $\pm \delta$, % ($P = 0,95$)	Відносні значення нормативів оперативного контролю, %	
			збіжності d ($P=0,95$; $n = 2$)	відтворюваності D ($P=0,95$; $k = 2$)
Від 0,05 до 0,20 включно	7,0	13,0	4,4	8,7

Отримана градувальна залежність описується наступним рівнянням:

$$D_{280} = 0,001973m_{\text{сп}} - 0,00375$$

Коефіцієнт кореляції дорівнює 0,99.

Градувальна залежність оптичної густини розчинів від кількості нафазоліну нітрату наведена на рис. 1.

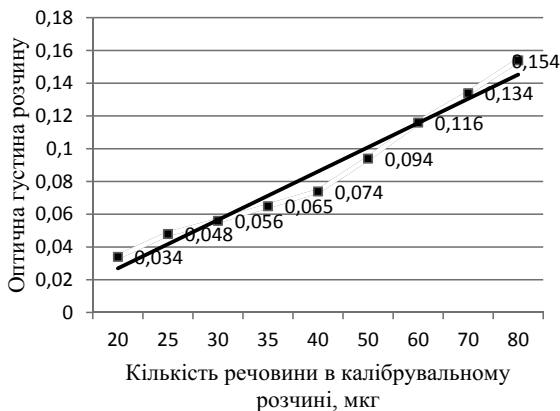


Рис. 1. Градувальна залежність оптичної густини розчинів від вмісту нафазоліну нітрату у розчині

Для визначення нафазоліну нітрату повітря протягують крізь фільтр АФА ВП-20 за допомогою аспіраційного пристрою з об'ємною витратою 20,0 дм³/хв упродовж 20 хвилин. Після закінчення відбору фільтр з відібраною пробю нафазоліну нітрату за допомогою пінцета поміщають у стакан та екстрагують речовину дистильованою водою. Вимірюють за допомогою спектрофотометра оптичну гуστину підготовленої проби та розраховують масу нафазоліну нітрату за градувальною характеристикою.

Методика апробована службою охорони праці ПАТ «Фармак» при контролюванні рівнів забруднення субстанцією повітря робочої зони ділянки виробництва препарату Нафтизин®. Результати проведених замірів підтвердили припущення, що на етапі зважування сировини та загрузки сировини у реактор-змішувач існує найвища ймовірність хімічного забруднення повітря робочої зони. При цьому виміряна концентрація нафазоліну нітрату у повітрі коливається в межах від 0,062 мг/м³ до 0,07 мг/м³.

Розроблена методика пройшла метрологічну атестацію та отримала свідоцтво про атестацію за № 081/12-1016-2015 від 28.12.2015 р.

Висновки та перспективи: розроблено та метрологічно атестовано методику вимірювання масової концентрації нафазоліну нітрату у повітрі робочої зони. Натурними дослідженнями підтверджено, що найвища ймовірність хімічного забруднення повітря робочої зони лікарською субстанцією існує на етапі зважування нафазоліну нітрату та при загрузці субстанції у реактор-змішувач, що має бути враховано при контролюванні хімічного забруднення виробничого середовища фармацевтичних підприємств.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення: Закон України (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1994, № 27, ст. 218). Вводиться в дію Постановою № 4005-XII від 24.02.94.
2. Про охорону праці: Закон України (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1992, № 49, ст.668). Вводиться в дію Постановою ВР № 2695-XII від 14.10.92, ВВР, 1992, № 49, ст. 669.
3. Про затвердження Положення про гігієнічну регламентацію та державну реєстрацію небезпечних факторів і Порядку оплати робіт із проведення гігієнічної регламентації та державної реєстрації небезпечних факторів. – постанова КМУ від 13 червня 1995 р. № 420.
4. Повітря робочої зони. Загальні вимоги до характеристик методик вимірювання вмісту хімічних речовин: ДСТУ EN 482:2016 (EN 482:2012+A1:2015, IDT). Наданням чинності з 01 листопада 2016 року. – 22 с.
5. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 2. Основний метод визначення повторюваності і відтворюваності стандартного методу вимірювання (ГОСТ ИСО 5725-2-2003, IDT): ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005. – Введ. 01.07.2006 р. – К.: Держспоживстандарт України, 2006. – 49 с.
6. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 4. Основний метод визначення правильності стандартного методу вимірювання (ГОСТ ИСО 5725-4-2003, IDT): ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-4:2005. – Введ. 01.07.2006 р. – К.: Держспоживстандарт України, 2006. – 34 с.
7. Метрологія. Внутрішній контроль якості результатів кількісного хімічного аналізу (РМГ 76-2004 IDT): ДСТУ-Н РМГ 76:2008. – Введ. 2009-01-01. – К.: Держспоживстандарт України, 2009. – 155 с.
8. Метрологія. Застосування «Руководства по выражению неопределенности измерений» (РМГ 43-2001, IDT): ДСТУ-Н РМГ 43:2006. – Введ. 2007-01-01. – К.: Держспоживстандарт України, 2006. – 19 с.
9. Настанова Eurachem «Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань»: за ред. Б. Магнуссона та У. Ернемарка: переклад другого видання 2014 р. – К.: ТОВ «Юрка Любченка», 2016. – 92 с.

10. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения: ГОСТ 8.010-99. – Введ. 01.06.2001 г. – К: Госстандарт Украины, 2002. – 23 с.
11. Devesh Kapoor. Impact of pharmaceutical industries on environment, health and safety. J Crit Rev, Vol 2, Issue 4, p. 25-30.
12. Bhushnure O.G., Dongare R. B., Gholve S. B., Giram P. S. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry. Journal of Pharmacy Research, April 2018, 12(03), P. 357-369
13. M.H. Sayadi, R.K. Trivedy, R.K. Pathak. Pollution of pharmaceuticals in environment. Jr. of Industrial Pollution Control, 26 (1)(2010), p. 89-94.
14. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 261 с.
15. Про затвердження Гігієнічних регламентів хімічних речовин у повітрі робочої зони: Наказ МОЗ України № 1257 від 13.10.2017 р. – Офіційний вісник України, 2017 р. – № 94, стаття 2869, с. 151.

REFERENCES

1. On ensuring the sanitary and epidemic well-being of the population, Law of Ukraine. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy, 1994, № 27, st. 218. Vvodytsia v diiu Postanovoiu VR № 4005-XII vid 24.02.94.
2. On Occupational Safety, Law of Ukraine. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR), 1992, № 49, st.668). Vvodytsia v diiu Postanovoiu VR № 2695-XII vid 14.10.92, 1992, № 49, st. 669.
3. On approval of the Regulation on hygienic regulation and state registration of hazardous factors and the Procedure for paying for hygienic regulation and state registration of hazardous factors, 13 chervnia 1995 r. № 420.
4. Workplace exposure - General requirements for the performance of procedures for the measurement of chemical agents: DSTY EN 482:2016 (EN 482:2012+A1:2015, IDT). Nadannya chy`nnosti z 01 ly`stopada 2016 roku., 22 s.
5. Accuracy (accuracy and precision) of measurement methods and results. Part 2. The main method of determining the repeatability and reproducibility of a standard measurement method. (HOST YSO 5725-2:2003, IDT). DSTU HOST YSO 5725-2:2005. Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2006, 59 s.
6. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 4. The main method for determining the correctness of the standard measurement method (HOST YSO 5725-4:2003, IDT): DSTU HOST YSO 5725-4:2005. Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2006, 34 s.

7. Metrology. Internal quality control of the results of quantitative chemical analysis (RMG 76-2004 IDT): DSTU-N RMG 76:2008, Vved. 2009-01-01, K.: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2009, 155 s.
8. Metrology. Applying the «Uncertainty Measurement Manual» (RMG 43-2001, IDT): DSTU-N RMG 43:2006, Vved. 2007-01-01, K., Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2006, 19 s.
9. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods - A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics: B. Magnusson and U. Örnemark (eds.): translation of the second edition, 2014, Kyiv, LLC «Yurka Liubchenka», 2016, 92 p.
10. State system for ensuring the uniformity of measurements. Methods of measurement. Fundamentals. HOST 8.010-99. Hosstandart Ukrainy, 2002, 23 p.
11. Devesh Kapoor. Impact of pharmaceutical industries on environment, health and safety. J Crit Rev, Vol 2, Issue 4, p. 25-30.
12. Bhusnure O.G., Dongare R. B., Gholve S. B., Giram P. S. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry. Journal of Pharmacy Research, April 2018, 12(03), p. 357-369
13. M.H. Sayadi, R.K. Trivedy, R.K. Pathak. Pollution of pharmaceuticals in environment. Jr. of Industrial Pollution Control, 26 (1)(2010), p. 89-94.
14. Medicines. Good manufacturing practice: Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2011. – K.: MOZ Ukrainy, 2011, 261 s.
15. About the approval of the hygienic regulations of chemicals in the air of the working zone: Nakaz MOZ Ukrainy № 1257 vid 13.10.2017 r., Oficijnyj visnyk Ukrainy, 2017 r., № 94, statyya 2869, s. 151.

КОНТРОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ НА УЧАСТКЕ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НАФТИЗИН®

*Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, И.А. Швец, А.Б. Кузьминов
Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, м. Львов*

Разработано и метрологически аттестовано методику измерения массовой концентрации нафазолина нитрата в воздухе рабочей зоны. Натурными исследованиями подтверждено, что самая высокая вероятность химического загрязнения воздуха рабочей зоны субстанцией существует на этапе взвешивания нафазолина нитрата и при загрузке субстанции в реактор-смеситель.

Ключевые слова: нафазолина нитрат, воздух рабочей зоны, методика измерения

**CONTROL OF THE CONTENT OF ACTIVE PHARMACEUTICAL
INGREDIENTS IN THE FIELD OF THE WORKING AREA AT
THE DEPARTMENT OF THE PRODUCTION OF THE MEDICINE
NAFTISIN®**

*B.P. Kuzminov, T.S. Zazulyak, I.A. Shvets, O.B. Kuzminov
Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

The method of measuring the mass concentration substance of naphthalene nitrate in the air of the working zone has been developed and metrologically certified. Natural studies have confirmed that the highest probability of chemical pollution of the air of the working zone by a medicinal substance exists at the stage of weighing of naphazoline nitrate and when loading the substance into the reactor mixer.

Key words: *naphazoline nitrate, air of the working zone, measurement technique*

НІТРОКСОЛІН – ІСТОРІЯ, ЧИ ПЕРСПЕКТИВА...

Б.П. Кузьмінов, І.Л. Платонова, Г.І. Ясків
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів

Нітроксолін - синтетичний уроантисептик, ефективний щодо широкого спектра грампозитивних, грамнегативних бактерій і грибів, протягом тривалого часу використовується для лікування та профілактики гострих, хронічних і рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Результати наукових досліджень щодо його значущості як препарату першого порядку у практичній медицині суперечливі. Це мотивує на проведення аналізу щодо визначення його місця у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів в умовах сьогодення.

Ключові слова: нітроксолін, механізм дії, клінічна ефективність, антибактеріальна активність.

Нітроксолін (5-нітро-8-оксихінолін), синоніми: Нітроксолін, 5-НОК, Нібіол, Нітрокс, 5-Nitrox, 5-Nitroxine, BAS 58, Nibiol, Noxin, Uritrol тощо. Торгова назва - 5-НОК. Нітроксолін - антимікробний та антипротозойний лікарський засіб (ЛЗ) широкого спектра дії. Застосовують, в основному, для лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих та дітей. Активний відносно більшості грамнегативних і грампозитивних уропатогенних бактерій: *N. gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (у тому числі *S.aureus*), *Streptococcus spp.* (у тому числі бета-гемолітичні стрептококи, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus subtilis* [1, 2], мікоплазм [3,4.], патогенних для людини *Candida spp* [5]. Активний також щодо *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis*. Антибактеріальна активність нітроксоліну щодо *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Serratia spp.* є варіабельною [6]. Із переокислених мікроорганізмів бактерії родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli*) – найбільш вразливі до дії нітроксоліну [2].

Механізм антибактеріальної та протигрибової дії ґрунтується на здатності нітроксоліну до хелатування двовалентних катіонів металів (Fe, Cu, Zn, Mg, Mn) з утворенням комплексів з поверхневими структурами мікробної стінки [7-9], порушуючи тим самим їх функціональність, інгібуючи адгезивну експресію й бактеріальну прив'язку до епітеліальних клітин сечовивідних шляхів [10-12]. Завдяки хелатуванню заліза та цинку нітроксолін

ефективний у боротьбі з біоплівковими інфекціями. Руйнує та зменшує щільність біоплівки, покращує доступність системи захисту організму (неспецифічних факторів, власне імунітету) до збудника [13]. Змінює проникливість бактеріальної стінки [8, 9].

Нітроксолін зв'язується з бактеріальними поверхневими структурами, що, ймовірно, призводить до взаємодії ЛЗ з іонами магнію й фосфатними групами ліпополісахаридів (ЛПС) мікробної стінки [8, 9]. Іони Mg стабілізують молекули ліпополісахаридів у зовнішній мембрані бактерії, що сприяє накопиченню нітроксоліну усередині бактеріальної клітини, що впливає на внутрішньоклітинний метаболізм, в першу чергу - на інгібування ферментативної активності металовмісних ферментів. Швидко і селективно інгібує активність ферментів, які приймають участь у нуклеїновому обміні мікробних клітин [14, 15]. Наявні дані, що нітроксолін не впливає на фекальну флору кишківника [16] та на лактобацили, останні наділені резистентністю до нітроксоліну [17].

Нітроксолін був описаний вперше у п'ятдесятих роках минулого століття [18]. З шістдесятих років ЛЗ використовується в європейських країнах для лікування і профілактики гострих і рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (ІСВШ) у дорослих і дітей [19, 20].

Мета роботи. Повести аналіз науково-медичної літератури щодо клінічної, антибактеріальної ефективності нітроксоліну з визначенням його місця у медичній практиці ІСВШ в умовах сьогодення.

Спектр антибактеріальної та протигрибкової активності нітроксоліну поширюється на більшість мікроорганізмів, що інфікують сечовивідні шляхи.

До уропатогенних мікроорганізмів, які викликають більш ніж 90 % ІСВШ належать бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Разом з тим такі мікроорганізми як *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, дифтероїди, лактобацили, анаероби, практично не викликають цих інфекцій, хоча колонізують шкіру, слизові прямої кишки, урогенетального тракту [21].

Найбільш частими збудниками ІСВШ є *E. coli*. Відомо, що позагоспітальні ІСВШ у амбулаторній практиці та в умовах стаціонару у більшості випадків спровоковані кишковою паличкою. Досліджуючи етіологію інфекцій сечовивідної системи у вагітних Синякова Л.А., Кокосова И. В. (2008) вказують, що питома вага *E. coli* у загальній структурі мікроорганізмів, які обумовлюють дану нозологію становить 62,9 % [22]. Рафальський В. В і др. (2008) акцентує увагу на показнику – 80,0% [23]. Ряд авторів констатує, що гострі неускладнені ІСВШ (чи їх рецидиви) спричинені у переважачій більшості саме кишковою паличкою, рідше *Proteus mirabilis*, іноді *Klebsiella*, сапрофітним стафілококом (менше 5 %, кожен) [24-26].

Тому, вирішальним фактором у виборі антибіотиків для лікування ІСВШ у першу чергу є активність антибактеріальних препаратів (АБП) до домінантного у екобіотопі збудника - *E. coli* та у певній мірі ступінь набутості резистентності у популяції [27].

Упродовж тривалого часу у лікуванні ІСВШ (гострих неускладнених інфекцій та їх рецидивів) перевагу надавали фторхінолонам, аміноглікозидам, інгібітор захищеним беталактамним антибіотикам. Препарати групи хінолонів першого покоління використовувалися, як препарати останньої лінії. Анонімний опит лікарів-педіатрів (143 чол.) м. Хабарівська, Росія показав, що більшість респондентів в якості етіотропного агента, який викликав ІСВШ у дітей вказували на бактерії родини *Enterobacteriaceae*. У боротьбі з ними лікарі використовували 4 групи АБП: захищені і незахищені амінопеніциліни, нітрофурани, похідні 8-оксихіноліну і цефалоспорини. Зустрічалось і «не раціональне» (до 10 %), відповідно до сучасних стандартів лікування ІСВШ, використання АБП таких як цефазолін, ко-тримаксазол, нітроксолін, ампіцилін [28]. Застосування протягом тривалого часу золотого стандарту лікування ІСВШ: фторхінолонів, аміноглікозидів, беталактамних антибіотиків привело до зростання бактеріальної резистентності до них, на що вказують дослідження проведені Naber K.G. et al. (2008) та Kahlmeter G. et al. (2012) [25, 26]. Ризик можливих побічних ефектів та помітне зростання резистентності до фторхінолонів привели до того, що вони, відповідно до міжнародних рекомендацій, випадають із основних, першочергових антибіотиків для лікування неускладнених ІСВШ [25, 26, 29, 30]. Тому, оцінка альтернативи повернення до препаратів хінолонової групи першого покоління у лікуванні неускладнених ІСВШ зокрема, нітроксоліну є вкрай важливою. Актуальність застосування у наш час даного ЛЗ обумовлюється також його високим бактеріоцидним ефектом відносно кишкової палички. Не дивлячись на «довгий вік» нітроксоліну у клінічній практиці, зростання резистентності *E.coli* до нього не спостерігається [31].

Дослідження чутливості виділених клінічних штамів *E. coli* до ряду антибіотиків проведені Панасенком Ю. В. та Бірюковою С. В. (2010) показали, що найбільш ефективними до цього збудника - фторхінолони (чутливість 69,2-78,3 %) та аміноглікозиди (амікацин 72,5 %). Отримана відносно висока чутливість штамів *E. coli*, виділених при циститах і пієлонефритах, до нітрофурану (до 61 %) та нітроксоліну (69,2 %) [32]. Водночас, Більченко А. В., Чуб О. І. (2014), вивчаючи поширеність мікроорганізмів продукуючих бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС) типів TEM, SHV, CTX-M серед збудників хронічного нефриту показали, що найбільша кількість резистентних штамів була до ампіциліну - 73,3%, ципрофлоксацину - 46,7 %, левофлоксацину - 43,3 %, гентаміцину - 40,0 %. Рівні чутливих штамів до меропенему - 96,7 %, нітроксоліну - 83,3 %, фосфоміцину - 70,0 %, амікацину - 70,0 % [33].

Питання правильності вибору антибактеріального препарату (чи препаратів) для лікування неускладнених інфекцій сечової системи набуває гостроти також із-за високої частоти даної патології - друге-третє місце у загальній структурі інфекційних захворювань. Дана нозологія є найчисельнішою групою у структурі нефрологічних захворювань [34]. Перелік антибіотиків, що застосовуються при гострих неускладнених ІСВШ (циститах) - широкий, однак із-за їх доступності та невиправданого використання, стійкість до них кишкової палички розвивається швидше, ніж з'являються нові препарати. За даними Європейської асоціації урологів, рівень резистентності *E. coli* до триметоприм/сульфаметоксазолу (ТМП/СМХ), налідіксової кислоти і ампіциліну/амоксациліну перевищує 20 %. Стійкість до ко-амоксиклаву, фторхінолонів, цефалоспоринів складає приблизно 10 %. На думку експертів Європейської асоціації урологів для лікування неускладнених ІСВШ не слід призначати ЛЗ до яких у *E. coli* резистентність перевищує 20 %. Препарати, резистентність до яких знаходиться у межах від 10 до 20 %, можна розглядати як альтернативні, але не основні. Антимікробні препарати, які широко використовують у лікуванні інших захворювань назначати при неускладнених ІСВШ не бажано. До числа таких препаратів слід віднести амінопеніциліни, фторхінолони і цефалоспорины [6, 35]. ЛЗ: ко-трімоксазол, триметоприм, фторхінолони, амоксицилін з і без клавуланової кислоти, пероральні цефалоспорины в багатьох сучасних рекомендаціях не значаться як антибіотики першої лінії для лікування неускладнених ІСВШ (цистит) [29, 30, 36]. Старі пероральні антибіотики, такі як: фосфоміцин, триметамол, півмециліам, нітрофурантоїн, які все ще зберігають свою антибактеріальну активність відносно *E. coli* та де-які інші уросептики, рекомендують як антибіотики першої лінії [29,30].

На сьогоднішній день в Україні та пострадянських країнах (Росія, Білорусія, Казахстан) рекомендації з лікування гострого неускладненого циститу виглядають наступним чином: дорослим обирають препарати з групи нітрофуранів (фурадонін, фурагін, фурамаг, фуразолідон і ін.), фторхінолонів, або призначають фосфоміцину триметамол одноразово. Дітям і вагітним, в силу небажаних побічних ефектів з вище перерахованих груп, призначають амоксициліну клавуланат, цефалоспорины 2-3- його покоління. Дітям від 5 років, вагітним і кормлячим жінкам можливе застосування фосфоміцину триметамолу [34, 35, 37, 38]. При емпіричному виборі схеми лікування неускладнених ІСВШ призначають: сульфаметоксазол або сульфаметрол у поєднанні з триметопримом для дітей [37] та фторхінолон (ципрофлоксацин або офлоксацин) у дорослому віці. У дорослих триметоприм/сульфаметоксазол (960 мг) призначають лише в регіонах із рівнем резистентності *E. coli* до цих ЛЗ нижче 20 %. Наз-

начення ломефлоксацину та моксіфлоксацину обмежене з економічних міркувань (висока вартість препарату), інші фторхінолони менш ефективні. Ципрофлоксацин (ципринол) залишається першим препаратом вибору при лікуванні неускладнених інфекцій органів сечової системи [34]. Такі антибіотики і протимікробні засоби для лікування ІСВШ, як: ампіцилін, амоксицилін, нітроксолін (5-НОК), ко-тримоксазол (бісептол) в даний час у Росії не використовують, така тенденція є характерною і для України [35].

Широкий ретроспективний та оперативний аналіз клінічної ефективності уросептиків провели Kurt G., Naber K.G et. al. (2014) на основі аналізу літературних даних, рандомізованих клінічних досліджень 3 груп пацієнтів (466 жінок) з неускладненими ІСВШ, які отримували: нітроксолін (250 мг тричі на день) – група 1, ко-тримоксазол (960 мг одноразово в день) – група 2 та норфлоксацин (400 мг одноразово в день) - група 3 та аналізу даних протоколів пацієнтів з аналогічними схемами лікування неускладнених ІСВШ (більше 11000 пацієнтів) показав еквівалентну ефективність нітроксоліну (у 90,0 %) з ко-тримоксазолом та норфлоксацином (у 95 %). Побічні ефекти становили 9,4 % проти 7,8 %, відповідно [6].

Постмаркетингове дослідження ефективності та безпеки нітроксоліну при лікуванні ІСВШ проводили компанія-виробник Rosen Pharma, Blieskastel, Німеччина, яке включало 9800 пацієнтів (75% жінок, 25% чоловіків) з ускладненими та неускладненими ІСВШ, в тому числі і їх рецидиву [20, 37]. Нітроксолін пацієнти отримували у дозі 250 мг тричі на добу, тривалість лікування була обрана відповідно до рішення лікаря. За оцінкою лікаря лікування було успішним у 95 % при циститі, у 79 % при рецидивах і ускладнених ІСВШ; у 80 % при пієлонефриті та у 91 % при грибкових інфекціях. За оцінкою пацієнтів - лікування рахували успішним 95 % осіб. Лише 2,2 % осіб повідомляли про побічні ефекти від терапії: порушення зі сторони шлунково-кишкового тракту у 1,8 % та 0,3 % алергічних побічних ефектів: свербіж, кропив'янку, в одному випадку висипання на шкірі у вигляді папул [6].

Підсумовуючи результати аналізу наукової літератури є очевидним, що нітроксолін, який більше 50 років використовується у клінічній практиці для лікування та профілактики неускладнених ІСВШ у дорослих та дітей, зберігає до сих пір високу клінічну ефективність і безпечність застосування. Клінічна ефективність та безпечність застосування нітроксоліну є порівнювана з ко-тримоксазолом та норфлоксацином. Усунення бактеріурії при застосуванні нітроксоліну у лікуванні неускладнених ІСВШ констатовано більш ніж у 90 % пацієнтів, при лікуванні ко-тримоксазолом, або норфлоксацином близько 95 %. Побічні ефекти спостерігалися у 9,4% і 7,8 % осіб, відповідно.

Чутливість виділених клінічних штамів *E. coli* до нітроксоліну залишається високою - 69,2 % і не поступається фторхінолонам - 69,2-78,3 %, аміноглікозидам (амікацин) - 72,5 %, нітрофурану - до 61 %. Серед збудників хронічного нефриту продукуючих бета-лактамази розширеного спектру типів TEM, SHV, CTX-M найбільша кількість резистентних штамів мікроорганізмів була до: ампіциліну (73,3%), ципрофлоксацину (46,7%), левофлоксацину (43,3%), гентаміцину (40,0 %). Рівні чутливих штамів до меропенему - 96,7 %, нітроксоліну - 83,3 %, фосфоміцин - 70,0 %, амікацин - 70,0 %.

Спираючись на результати аналізу наукових публікацій, які вказують на зростання резистентності уропатогенів до фторхінолонів, аміноглікозидів, захищених і незахищених беталактамних антибіотиків та збереження чутливості до нітроксоліну, його слід розглядати як один із АБП першої лінії для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Jacobs MR, Robinson RG, Koornhof HJ. Antibacterial activity of nitroxoline and sulphamethizole alone and in combination in urinary tract infections. *S Afr Med J*. 1978;54:959-62.
2. National Antibiotic Susceptibility Testing Committee (Germany): Nitroxoline. Rationale for the NAK Clinical Breakpoints. [Electronic resource] (visited 16 Nov 2014) [http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nakdeutschland/Nitroxoline_rationale_V_1.0_31012014.pdf]
3. Bonissol C, Pua K, Stojiljkovic B. In vitro activity of nitroxoline on urogenital mycoplasmas [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1966;34:1001-5.
4. Amgar A. Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas. *J Chemother*. 1989;4:226-8.
5. Hernández Molina JM, Llosá J, Ventosa A. In vitro activity of nitroxoline against clinical isolates of *Candida* species. *Mycoses*. 1991;34:823-5.
6. Kurt G, Naber K.G, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:628 [<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0628-7>].
7. Bourlioux P, Karam D, Amgar A, Perdiz M. Relationship between the chelating activity of nitroxoline, bacterial surface hydrophobicity and the reduction of bacterial adherence [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1989;37:600-4.
8. Pelletier C, Prognon P, Latrache H, Villart L, Bourlioux P. Microbiological effects of divalent metal ions interaction with nitroxoline [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1994;42:406-11.

9. Pelletier C, Prognon P, Bourlioux P. Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroxoline against *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995, 39:707-13. doi:10.1128/AAC.39.3.707
10. Karam D, Amgar A, Bourlioux P. Inhibition of bacterial adherence from uropathogenic *Escherichia coli* strains by the urine of patients treated by nitroxoline [Article in French]. *Pathol Biol (Paris).* 1988, 36: 452-5.
11. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. Reduction of bacterial adherence by nitroxoline on epithelial cells and on urinary catheter surfaces [Article in French]. *Pathol Biol (Paris).* 1989,37:451-4.
12. Oliviero L, Perdiz M, Bourlioux P. Direct effect of nitroxoline in the reduction of bacterial adherence on urinary catheter [Article in French]. *Pathol Biol (Paris).* 1990,38:455-8
13. Sobke A, Klinger M, Hermann B, Sachse S, Nietzsche S, Makarewicz O, Keller PM, Straube PW. The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012,56:6021-5. doi:10.1128/AAC.01484-12.
14. Fraser RS, Creanon J. Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline. *Eur.J. Biochem.* 1974,46:67-73.
15. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Weidner W, Wagenlehner CM et al. Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014,58(2):713-21. doi: 10.1128/AAC.02147-13.
16. Lambert-Zechovsky N, Leveque B, Bingen E, Pillion G, Chapelle J, Mathieu H: Clinical study and effect of nitroxoline on fecal flora in children [Article in French]. *Pathol Biol (Paris).* 1987,35:669-72.
17. Бондаренко В.М., Амохин В.А., Николаева И.В. и др. Видовой состав и антибиотико-резистентность лактобацилл у детей грудного возраста // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. - №6. – С. 70-75.
18. Kleemann A, Engel J, Reichert D, Kutscher B. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 3rd edn, Thieme, Stuttgart, New York. 1999.
19. Sweetman SC, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 34th ed, Hardcover. Thick 4to 11» - 13» tall. Pharmaceutical Press, London. 2004;2784 p.
20. Rosen Pharma: Summary of Product Characteristics (SPC) of Nitroxolin Forte [Article in German] [Electronic resource] (visited 16 Nov 2014), [<http://www.fachinfo.de/suche/fi/009370>].
21. Ramakrishnan K, Scheid DS. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am J. Fam. Phys.* 2005;71(5):933-41.

22. Синякова Л.А., Кокосова И.В. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. - №1 [Электронный ресурс], [<http://medi.ru/doc/g561210.htm>].

23. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевых путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. - №9. – С. 20 - 24.

24. Kahlmeter G. In international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project // J. Antimicrob. Chemother. 2003,51:69-76. doi: 10.1093/jac/dkg028.

25. Kahlmeter G, Poulsen HO, Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO SENS Study revisited. Int. J. Antimicrob. Agents, 2012,39(1):45-51. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.

26. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur. Urol. 2008,54(5):1164-75. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

27. Никитин О.Д. Эффективная антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевых путей / О.Д.Никитин // Почки. – 2015. - № 4 (14). – С. 16-22.

28. Волкова Ю.С., Слободенюк Е.В., Чумаков С.Н. Представления врачей педиатров об этиологии и антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевой системы у детей (итоги анонимного опроса // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. - №4. – С. 49-52.

29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infections Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious diseases. Clin. Infect.Dis. 2011,52(5):e103-e120. doi:10.1093/cid/ciq257.

30. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Funfstuck R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Knieh E, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, et al. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. Der Urologe Ausg A. 2011;50(2):153–169. doi: 10.1007/s00120-011-2512-z.

31. Körber-Irrgang B, Kresker M. 2013. Abstr.65th Annu. Meet. German Soc. Hyg. Microbiol., Rostoc, Germany, poster FTP09.

32. Панасенко Ю. В. Профили антибиотикорезистентности нозокомальных штаммов *Escherichia coli* и их сохранность в условиях низко-

температурного хранения / Ю. В. Панасенко, С. В. Бирюкова // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2010. – № 1. – С. 24 – 29. – Режим доступа до журн.: www.imiamn.org.ua/journal.htm.

33. Більченко А.В., Чуб О.І. Распространенность БЛРС типов ТЕМ, SHV, CTX-М среди возбудителей хронического пиелонефрита. Антибиотики и химиотерапия.- 2014. - №11-12. – С. 24-26.

34. Іванов Д.Д. Неускладнені інфекції сечової системи // *Клінічна імунологія, алергологія інсектологія*. - 2006. - №1(2) [Електронний ресурс]. Режим доступа: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-16/Neuskladneni-infekciyi-sechovoyi-sistem>

35. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей. Новые данные по резистентности возбудителей. Новые подходы к терапии / Дискуссионный клуб по проблемам внебольничных инфекций мочевых путей // *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. – 2012. - №1 [Електронний ресурс]. Режим доступа: medp.ru/articles/neoslozhnennye_infektsii_nizhnikh_mochevykh_putey_novye_dannye_po_rezistentnosti_vozbuditeley_novye_.html.

36. Mehnert-Kay SA. Diagnosis and Management of Uncoplicated Urinary Tract Infections. *Amer Fam Phys*.2005,72(3):451-6.

37. Возіанов А.Ф., Майданник В.Г., Бідний В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста. – К.: Книга плюс. – 2002. – 349 с.

38. Franz M. The treatment of urinary tract infections with nitroxoline [Article in German]. *Z Allg Med*. 1992,68:526-30.

REFERENCES

1. Jacobs MR, Robinson RG, Koornhof HJ. Antibacterial activity of nitroxoline and sulphamethizole alone and in combination in urinary tract infections. *S Afr Med J*. 1978,54:959-62.

2. National Antibiotic Susceptibility Testing Committee (Germany): Nitroxoline. Rationale for the NAK Clinical Breakpoints. [Electronic resource] (visited 16 Nov 2014), [http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nakdeutschland/Nitroxoline_rationale_V_1.0_31012014.pdf]

3. Bonissol C, Pua K, Stojiljkovic B. In vitro activity of nitroxoline on urogenital mycoplasmas [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1966,34:1001-5.

4. Amgar A. Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas. *J Chemother*. 1989,4:226-8.

5. Hernández Molina JM, Llosá J, Ventosa A. In vitro activity of nitroxoline against clinical isolates of *Candida* species. *Mycoses*. 1991,34:823-5.

6. Kurt G, Naber KG, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance

of nitroloxline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. BMC Infectious Diseases. 2014,14:628 [http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0628-7].

7. Bourlioux P, Karam D, Amgar A, Perdiz M. Relationship between the chelating activity of nitroloxline, bacterial surface hydrophobicity and the reduction of bacterial adherence [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1989,37:600-4.

8. Pelletier C, Prognon P, Latrache H, Villart L, Bourlioux P. Microbiological effects of divalent metal ions interaction with nitroloxline [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1994,42:406-11.

9. Pelletier C, Prognon P, Bourlioux P. Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroloxline against Escherichia coli strains. Antimicrob Agents Chemother. 1995,39:707-13. doi:10.1128/AAC.39.3.707.

10. Karam D, Amgar A, Bourlioux P. Inhibition of bacterial adherence from uropathogenic Escherichia coli strains by the urine of patients treated by nitroloxline [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1988,36:452-5.

11. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. Reduction of bacterial adherence by nitroloxline on epithelial cells and on urinary catheter surfaces [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1989,37:451-4.

12. Olivierio L, Perdiz M, Bourlioux P. Direct effect of nitroloxline in the reduction of bacterial adherence on urinary catheter [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1990,38:455-8

13. Sobke A, Klinger M, Hermann B, Sachse S, Nietzsche S, Makarewicz O, Keller PM, Straube PW. The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroloxline) reduces the formation and induces the dispersal of Pseudomonas aeruginosa biofilms by chelation of iron and zinc. Antimicrob Agents Chemother. 2012,56:6021-5. doi:10.1128/AAC.01484-12.

14. Fraser RS, Creanon J. Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline. Eur J Biochem. 1974,46:67-73.

15. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Weidner W, Wagenlehner CM et al. Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroloxline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 2014,58(2):713-21. doi: 10.1128/AAC.02147-13.

16. Lambert-Zechovsky N, Leveque B, Bingen E, Pillion G, Chapelle J, Mathieu H. Clinical study and effect of nitroloxline on fecal flora in children [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1987,35:669-72.

17. Bondarenko VM, Amohin VA, Nikolaeva IV. i dr. Vidovoy sostav i antibiotiko-rezistentnost laktobatsill u detey grudnogo vozrasta. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2010, 6:70-5 (in Russian).

18. Kleemann A, Engel J, Reichert D, Kutscher B. Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications, 3rd edn, Thieme, Stuttgart, New York. 1999.

19. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 34th ed, Hardcover. Thick 4to 11» - 13» tall. Pharmaceutical Press, London. 2004:2784 p.

20. Rosen Pharma. Summary of Product Characteristics (SPC) of Nitroxolin Forte [Electronic resource] [Article in German] (visited 16 Nov 2014), [<http://www.fachinfo.de/suche/fi/009370>].

21. Ramakrishnan K, Scheid DS. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am J. Fam. Phys.* 2005;71(5):933-41.

22. Sinyakova LA, Kokosova IV. Infektsii mochevyih putey u beremennyih. *Sovremennyye podhody k lecheniyu. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii.* 2008,1. [Electronic resource]. Rezhym dostupu do resursu: <http://medi.ru/doc/g561210.htm> (in Russian).

23. Rafalskiy VV, Chilova RA, Ischenko AI. Infektsii mochevyih putey u beremennyih: antibiotikorezistentnost, analiz praktiki vyibora antibakterialnoy terapii v Rossii. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii.* 2008,9:20-4 (in Russian).

24. Kahlmeter G. 2003. In international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO. SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 51:69-76. doi:10.1093/jac/dkg028.

25. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO SENS Study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2012,39(1):45-51. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.

26. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* 2008,54(5):1164-75. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

27. Nikitin OD. Effektivnaya antibakterialnaya terapiya oslozhnennyih infektsiy mochevyih putey. *Pochki.* 2015,4(14):16-22 (in Russian).

28. Volkova YuS, Slobodenyuk EV, Chumakov SN. Predstavleniya vrachey pediatrov ob etiologii i antibakterialnoy terapii vnebolnichnyih infektsiy mochevoy sistemy u detey (itogi anonimnogo oprosa. *Dalnevostochnyyi meditsinskiy zhurnal.* 2013,4:49-52 (in Russian).

29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infections Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011,52(5):e103-e120. doi:10.1093/cid/ciq257.

30. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Funfstuck R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Kniehle E, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, et al. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for

treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. Der Urologe Ausg A. 2011;50(2):153–169. doi: 10.1007/s00120-011-2512-z.

31. Körber-Irrgang B, Kresker M. 2013. Abstr.65th Annu. Meet. German Soc. Hyg. Microbiol., Rostoc, Germany, poster FTP09.

32. Panasenko YuV, Biryukova SV. Profili antibiotikorezistentnosti nozokomialnyih shtammov *Escherichia coli* i ih sohrannost v usloviyah nizkotemperaturnogo hraneniya. Annals of Mechnikov Institute. 2010;1:24-9. Rezhim dostupu do zhurn.: www.imiamn.org.ua/journal.htm (in Russian).

33. Bilchenko AV, Chub OI. Rasprostranennost BLRS tipov TEM, SHV, STH-M sredi vozbuditeley hronicheskogo pielonefrita. Antibiotiki i himioterapiya. 2014;11-12:24-6 (in Russian).

34. Ivanov DD. Neuskladneni infektsii sechovoi systemy. Klinichna imunologhiia, alerholohiia insektolohiia. 2006;1(2) [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-16/Neuskladneni-infekciyi-sechovoyi-sistem> (in Ukrainian).

35. Neoslozhnennyye infektsii nizhnih mochevyih putey. Novyye dannyye po rezistentnosti vozbuditeley. Novyye podhody k terapii. Diskussionnyi klub po problemam vnebolnichnyih infektsiy mochevyih putey. Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i Nefrologiya. 2012;1. [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: medp.ru/articles/neoslozhnennyye_infektsii_nizhnikh_mochevykh_putey_novye_dannyye_po_rezistentnosti_vozbuditeley_novye_.html (in Russian).

36. Mehnert-Kay SA. Diagnosis and Management of Uncoplicated Urinary Tract Infections. Amer Fam Phys. 2005;72(3):451-6.

37. Vozianov AF, Maydannik VG, Bldniy VG, Bagdasarova IV. Osnovy nefrologii detskogo vozrasta. – K.: Kniga plyus. – 2002. – 349 s. (in Russian).

38. Franz M. The treatment of urinary tract infections with nitroxoline [Article in German]. Z Allg Med. 1992;68:526-30.

НИТРОКСОЛИН – ИСТОРИЯ, ИЛИ ПЕРСПЕКТИВА...

Б.П. Кузьминов, И.Л. Платонова, Г.И. Яськин

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов

Нитроксолин - синтетический уроантисептик, эффективен в отношении широкого спектра грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов. В течение длительного времени используется для лечения и профилактики острых, хронических и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). Результаты научных исследований по его значимости в качестве препарата первого порядка в лечении ИМВП про-

творечивы. Это мотивирует на проведение анализа по определению его места в медицинской практике ИМВП на современном этапе.

Ключевые слова: нитроксалин, механизм действия, клиническая эффективность, антибактериальная активность.

NITROXOLINE – A STORY, OR A PROSPECT...

*B.P. Kuzminov, I.L. Platonova, G.I. Yaskiv
Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

Nitroxoline is an effective against lots of gram-positive, gram-negative bacteria and fungi synthetic uroseptic what is used for a long time to treat and prevent acute, chronic and recurrent urinary tract infections (UTI). The results of scientific research on its significance as a first-order drug in the treatment of UTIs are controversial. This is the motive for the analysis what will determinate the true place of nitroxoline in the medical practice of UTI.

Key words: nitroxoline, mechanism of action, clinical efficacy, antibacterial activity.

МЕХАНІЗМ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ВПЛИВУ МЕТОНАТУ (огляд літератури).

Призиглей Г.В.

*ЦНДЛ та лабораторія промислової токсикології ЛНМУ
ім. Данила Галицького, м. Львів*

Метонат є одним з ефективних кардіопрепаратів, що стимулюють метаболічні процеси. Дослідження показали доцільність його використання в комплексному лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю. Проаналізовано механізм біологічної дії, фармакологічні та токсикологічні ефекти впливу препарату на організм людини та теплокровних тварин. Встановлено, що метонат відноситься до 4 класу небезпеки. Згідно отриманих даних препарат є «практично безпечною» речовиною, однак він потребує досконалого вивчення віддалених ефектів впливу на організм людини.

Ключові слова: метонат, серцево-судинні захворювання, фармакологічні та токсикологічні ефекти впливу.

З середини минулого століття серцево-судинні захворювання стали причиною найбільшої смертності в світі. В останні роки підходи до лікування цих захворювань значно змінилися, світова фармакологічна індустрія працює над розробкою нових препаратів з більш високою ефективністю та безпечністю за рахунок зниження ризику побічних ефектів. В цьому аспекті особливу увагу привертають кардіопрепарати, які стимулюють метаболічні процеси [1] і є важливою складовою в терапії гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця. Існує велика кількість міокардіальних препаратів, що відносяться до різних хімічних класів, дія яких не була пов'язана з гемодинамічними ефектами, а опосередковується оптимізацією процесів утворення та витрат енергії, корекцією функції дихального ланцюга. Збільшену цікавість до цієї групи препаратів було продемонстровано на Європейському конгресі кардіологів в 2011 році у Парижі, де було запропоновано альтернативний підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: зробити акцент на достатньому насиченні киснем міокарду, що є важливою умовою для продукування енергії, необхідної для її нормального функціонування [2].

Одним з таких препаратів став метонат (мельдоній, або мілдронат), що був створений в 70-ті роки ХХ під назвою Мілдронат в Інституті Органіч-

ного Синтезу Академії наук Латвійської РСР професором Іваром Калвінішем, а в 1984 р. запатентований в США під назвою Мельдоній і дозволений до застосовування в медицині [3].

Мета дослідження: узагальнення та аналіз літературних даних щодо вивчення механізму біологічної дії, фармакологічних та токсикологічних ефектів впливу метонату.

Матеріали і методи: використано метод системного аналізу та результати сучасних наукових досліджень.

Результати та їх обговорення.

Метонат (мілдронат) являє собою речовину, що поліпшує енергетичний обмін речовин в клітинних структурах через оптимізацію використання кисню при кисневій недостатності або порушенні кровотоку, поліпшуючи енергозабезпечення внутрішніх органів, стимулюючи альтернативний синтез енергії з глюкози і знижуючи вміст жирних кислот в мітохондріях [2].

Цей препарат є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), у якого один атом вуглецю заміщений на атом азоту. Існує дві відомі мішені його дії [3].

Метонат, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, зменшує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню в клітинах активованих форм неокислених жирних кислот. Таким чином, попереджається ушкодження клітинних мембран. При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-окисація жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози та відновлюється транспортування АТФ від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин. При зменшенні концентрації препарату біосинтез карнітину знову посилюється та у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот. Вважається, що в основі ефективності дії метонату лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот) [4,6,8].

З другого боку, метонат, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора» згідно гіпотези про те, що в організмі існує система перенесення нейрональних сигналів – ГББ-ергічна система, яка забезпечує перенесення нервового імпульсу між клітинами. Медіатором цієї системи є останній попередник карнітину – ГББ. ГББ-гідроксилаза «не впізнає» метонат, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, він як сам, замінюючи «медіатор», так і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна

активність також в інших системах [7,8]. У свою чергу, при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто ГББ, активізується NO-синтетаза, в результаті чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин [4,8].

Встановлені й інші позитивні ефекти метонату, і, насамперед, антиоксидантний. Він зменшує інтенсивність перекисного окислення ліпідів та підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи наслідки окисного стресу [9].

Вплив на серцево-судинну систему: у дослідженнях на тваринах встановлено, що метонат позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, дозволяє розслабити гладку мускулатуру судин, поліпшуючи кровообіг у тканинах, здатний запобігати порушенням ритму серця, зменшувати зону інфаркту міокарда, посилюючи кровоток в даній зоні, також збільшує скоротливість серцевого м'яза, знижує частоту прояву загрудинного болю, підвищує можливості організму для перенесення більш інтенсивних фізичних навантажень [4,10]. Декілька проведених клінічних досліджень довели ефективність його використання у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [11,12,13].

Особливо важливою є здатність препарату при гіпоксії врівноважувати процеси транспорту до клітини необхідного кисню та його оптимальне використання всередині, також запобігати інгібуванню транспорту АТФ та оптимізувати окислення глюкози без додаткового використання кисню [4].

Вплив на нервову систему: доведено, що метонат є ефективним засобом у комплексній терапії гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). Він нормалізує тонус і опірність капілярів та артеріол головного мозку, відновлює їх реактивність. Препарат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії. Також препарату притаманна стимулююча дія на ЦНС – підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресорна дія – стимуляція симпатoadреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку і надниркових залозах, захист внутрішніх органів проти змін, спричинених стресом. Вивчено процес реабілітації пацієнтів з порушеннями неврологічного характеру (після перенесених захворювань кровоносних судин головного мозку, операцій на головному мозку, травм, перенесеного кліщового енцефаліту). В одному з клінічних досліджень метонату (мельдонію) клінічні та гемодинамічні ефекти препарату оцінювалися на 38 пацієнтах, що перенесли ішемічний інсульт. Препарат достовірно поліпшував гемодинамічні показники головного мозку, тому був рекомендований для лікування ішемічних пошкоджень при порушенні кровообігу головного мозку

[14]. Іншими дослідженнями було доведено, що препарат проявляє свою дію за рахунок змін використання кисню клітинами головного мозку [15].

Неоднозначність використання препарату полягає у тому, що внаслідок своїх біохімічних властивостей метонат став широко використовуватися серед спортсменів для збільшення витривалості до фізичного навантаження. Це призвело до заборони використання метонату у великому спорті і віднесення до списку допінгових речовин. Якщо розглядати вплив метонату на здорову людину, то довготривале використання шкідливе з декількох причин: під дією препарату організм перебудовується на альтернативні, невластивні здоровому організму шляхи, які в нормальних умовах менш ефективні і викликають сонливість, апатію, знесилення; призводить до зниження концентрації карнітину, який приймає участь у правильному енергетичному обміні та відіграє важливу біологічну функцію в організмі людини; використання недоцільно без необхідних клінічних показань, оскільки препарат може при довготривалому використанні порушити гомеостаз здорової людини та ослабити серцевий м'яз [17].

Токсикологічні дослідження метонату на тваринах виявили, що середньосмертельна доза препарату LD_{50} при внутрішньо шлунковому введенні білим щурам визначена в межах 20000-25000 мг/кг, що відповідає 4 класу небезпеки [4,16]. При клінічних дослідженнях препарату на людині виявлено, що при передозуваннях можна спостерігати такі симптоми: тахікардія, зміни артеріального тиску, психомоторне збудження, іноді диспепсичні явища або алергічні прояви. Найбільш вразливі системи організму – печінка і нирки, особливо у пацієнтів з відповідними хронічними захворюваннями [4]. Кумуляція не виявлена. Препарат швидко адсорбується і виводиться з організму [4,16]. При дослідженні шкірно-подразнюючої та іритивної дії метонату не спостерігалися ознаки подразнення шкіри та слизових оболонок очей. Шкірно-резорбтивна та сенсibiliзуюча дія не виявлена [16]. При довготривалому лікуванні препаратом у пацієнтів з підвищеною чутливістю до речовини можливі алергічні реакції – шкірний свербіж, почервоніння, висип, набряк [17].

Довготривалі дослідження (на протязі 6 місяців) метонату на щурах та мишах в дозах до 800 мг/кг не виявили суттєвих змін гемопоеза, функціонального стану печінки та нирок або яких-небудь структурних порушень тканин внутрішніх органів [16]. Деякі автори вказують на виникнення стеатозу печінки у щурів, що отримували препарат в дозі 20 мг/кг на протязі 3-6 тижнів [4,18]. В іншому дослідженні у групи щурів, що отримували метонат (мілдронат) в дозі 400 мг/кг/добу на протязі 60 діб було виявлено збільшений вміст ліпідів в печінці. Однак функціональних порушень ліпідного обміну в печінці не спостерігалось, як і підвищеного вмісту ліпідів у серці [4,19]. Результати інших досліджень свідчать, що довготривале

введення препарату викликає значні зміни в гомеостазі карнітину, але це не пов'язано з порушеннями функцій серця чи печінки [20]. Метонат не викликає канцерогенні ефекти в дослідях на мишах [21]. Мутагенної активності препарату при дослідженнях на штамх *Salmonella typhimurium* та *Drosophila melanogaster* не виявлено [21].

При вивченні віддалених наслідків впливу даної речовини не спостерігалося жодного специфічного впливу на репродуктивну функцію (гонадо-токсичність) у дослідях на мурчаках при введенні 2,0 г перорально на протя-зі 90 діб [16]. У проведених дослідженнях не було доведено те, що метонат може викликати ембріотоксичні та тератогенні ефекти на рівні терапевтич-них доз. Проте питання про безпеку розвитку цих ефектів у людини залишається відкритим. Метонат і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр. Для запобігання можливого негативного впливу на плід протипоказано його вживання при вагітності та годуванні груддю [16]. При лікуванні метонатом в терапевтичній дозі пацієнтів при проведенні те-рапії постінфарктних станів ніяких побічних ефектів виявлено не було [22].

Висновки

Метонат являє собою речовину, що поліпшує енергетичний обмін ре-човин в клітинних структурах, суттєво покращує стан пацієнтів із серце-во-судинними захворюваннями, але вживання його здоровим людям для збільшення витривалості при великих фізичних навантаженнях протипо-казано. Препарат відноситься до 4 класу небезпеки, не володіє шкірно-ре-зорбтивною та місцево-подразнюючою дією при нанесенні на шкіру і сли-зові оболонки, не викликає сенсibilізацію організму та володіє слабкими кумулятивними властивостями. Метонат можна віднести до «практично безпечних» речовин, однак він потребує більш досконалого вивчення від-далених ефектів впливу на людину, враховуючи неконтрольоване вживан-ня препарату спортсменами для збільшення фізичних навантажень.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Шилов В. Новые сердечно-сосудистые препараты / В. Шилов // [Елек-тронний ресурс]. - Режим доступу: https://www.innosfera.by/cardiovascular_drugs
2. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / М.Е.Стаценко, С.В.Туркина // [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435475/>
3. Калвиньш И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегу-лятора — милдроната / И.Я. Калвиньш// Экспериментальная и клиниче-ская фармакотерапия.- 1991.- №19. - с.7-14.

4. Nikolajs S., Aleksandrs G., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications / S.Nikolajs, G.Aleksandrs, I.Kalvinsh // CNS Drug Reviews.- 2005.- Vol. 11, No. 2. - pp. 151–168.

5. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanism and biomarkers of cardiometabolic activity. / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R.Vilskersts, E.Makarova, J. Kuka, E. Liepinsh Pharmacological Research. - 2016, 113(Pt B). - pp. 771-780.

6. Шутенко Ж.В.; Мейрена Д.В.; Хаги Х.Б.; Межапуке Р.Я.; Симхович Б.З.; Калвинш И.Я.; Лукевиц Э.Я. Биохимический механизм действия милдроната. / Ж.В. Шутенко; Д.В. Мейрена; Х.Б. Хаги; Р.Я. Межапуке; Б.З. Симхович; И.Я. Калвинш; Э.Я. Лукевиц // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия- 1991.- №19. - с.57-62.

7. Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with l-carnitine. / J. Kuka, R. Vilskersts, H. Cirule, M. Makrecka, O. Pugovics, I. Kalvinsh // Cardiovasc Pharmacol.- 2012; 17. pp.- 215-222.

8. Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология. Избранные лекции. М.: ГЭОТАР, 2009. – 608 с.

9. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Люсов В. А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации // Российский кардиологический журнал. 2009; 1 (75): 31–37

10. Sesti C., Simkhovich B., Kalvinsh I., Kloner R. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics. /C. Sesti, B. Simkhovich, I. Kalvinsh, R.Kloner // Cardiovasc Pharmacol. - 2006; 47.- pp.493-499.

11. Statsenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E., Shilina N.N. The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. / M.E. Statsenko, S.V. Belenkova, O.E. Sporova, N.N. Shilina // Klin Med (Mosk).- 2007; 85.- pp. 39-42.

12. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: Results of a long term clinical trial. / V. Dzerve, D. Matisone, Y. Pozdnyakov, R. Oganov // Seminars in Cardiovascular Medicine.- 2010; 16.-p.8.

13. Мурашко Н.К. Возможности милдроната в кардионеврологической практике // [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmoznosti-mildronata-v-kardionevrologicheskoy-praktike>

14. Vinichuk S.M. The efficacy of the mildronate treatment of patients with ischemic stroke. / S.M. Vinichuk // Vrach Delo.- 1991.- № 7.- pp.77–79

15. Vetra A., Shefere M., Skarda I., Matveja L., Kalvinsh I. Significance of mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of

neurological patients. / A. Vetra, M. Shefere, I. Skarda, L. Matveja, I. Kalvinsh //Latvijas Arstu Zurnals.- 1999.- №12.- pp. 3–33/

16. Petersone I., Veveris M., Berzina D., Kalnciema V., Lepika V., Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate./I. Petersone, M. Veveris, D. Berzina, V.Kalnciema, V. Lepika, I. Eglite// Ēksp Klin Farmakoter (Riga).- 1991.- Issue 19.- pp. 67–71.

17. Ряшенцева А.Н. Негативное влияние мельдония на организм человека / А.Н. Ряшенцева, А.В. Горбунов // Научное сообщество студентов: материалы IX Междунар. студенч. науч.–практ. конф. (Чебоксары, 31 мая 2016 г.).- В 2 т. Т. 1.- Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2016. – С. 49-51.

18. Spaniol M., Brooks H., Auer L. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al.// Eur J Biochem.- 2001 ;268.- pp.1876–1887.

19. Hayashi Y, Muranaka Y, Kirimoto T, Asaka N, Miyake H, Matsuura N. Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats. / Y. Hayashi, Y. Muranaka, T. Kirimoto, N.Asaka, H. Miyake, N. Matsuura //Biol Pharm Bull,- 2000; 236.- pp. 770–773.

20. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B., Vilskersts R., Skapare E., Cirule H., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M. Effects of Long-Term Mildronate Treatment on Cardiac and Liver Functions in Rats. / E. Liepinsh, J. Kuka, B.Svalbe, R. Vilskersts, E. Skapare, H. Cirule, O. Pugovics, I. Kalvinsh, M.Dambrova// Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.- 2009, 105.- pp. 387–394.

21. Belitskii G., Kalvinsh I., Anisimov V., Khovanova E., Ugvinenko E., Tolcheev I. Absence of mutagenic and carcinogenic properties in mildronate. / G. Belitskii, I. Kalvinsh, V. Anisimov, E. Khovanova, E. Ugvinenko, I.Tolcheev// Vopr Onkol.- 1999; 45.- pp. 279–282.

22. Zheltikova E.N., Nechaeva G.I. Effects of Meldonia in Early Postmyocardial Infarction Period // [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://cardio-journal.ru/en/archive/article/31656>.

REFERENCES

1. Shilov V. Novyye serdechno-sosudistyie preparaty / V. Shilov // [Elektronniy resurs]. - Rezhim dostupu: https://www.innosfera.by/cardiovascular_drugs (in Russian)

2. Statsenko M.E., Turkina S.V. Metabolicheskaya kardioprotektsiya meldoniem pri ishemicheskoy bolezni serdtsa: itogi i perspektivy / M.E.Statsenko, S.V.Turkina // [Elektronniy resurs]. - Rezhim dostupu: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435475/...> (in Russian)

3. Kalvinsh Y.Ia. Sintez y byolohycheskaia aktyvnost novoho byorehuliatora — myldronata / Y.Ia. Kalvinsh// Eksperimentalnaia y klynycheskaia farmakoterapiya.- 1991.- №19. - s.7-14. (in Russian)

4. Nikolajs S., Aleksandrs G., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications / S.Nikolajs, G.Aleksandrs, I.Kalvinsh // CNS Drug Reviews.- 2005.- Vol. 11, No. 2. - pp. 151–168. (in English)

5. Dambrova M., Makrečka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinš E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanism and biomarkers of cardiometabolic activity. / M. Dambrova, M. Makrečka-Kuka, R.Vilskersts, E.Makarova, J. Kuka, E. Liepinš // Pharmacological Research. - 2016, 113(Pt B). - pp. 771-780. (in English)

6. Shutenko Zh.V.; Meyrena D.V.; Hagi H.B.; Mezhapuke R.Ya.; Simhovich B.Z.; Kalvinsh I.Ya.; Lukevits E.Ya. Biohimicheskiy mehanizm deystviya mildronata. / Zh.V. Shutenko; D.V. Meyrena; H.B. Hagi; R.Ya. Mezhapuke; B.Z. Simhovich; I.Ya. Kalvinsh; E.Ya. Lukevits // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakoterapiya- 1991.- #19. - s.57-62. (in Russian)

7. Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrečka M, Pugovics O, Kalvinsh I, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with l-carnitine. / J. Kuka, R. Vilskersts, H. Cirule, M. Makrečka, O. Pugovics, I. Kalvinsh // Cardiovasc Pharmacol.- 2012; 17. rr.- 215-222. (in English)

8. Okovityiy S.V., Gayvoronskaya V.V., Kulikov A.N., Shulenin S.N. Klinicheskaya farmakologiya. Izbrannyye lektsii. M.: GEOTAR, 2009. – 608s. (in Russian)

9. Gordeev I. G., Luchinkina E. E., Lyusov V. A. Antioksidantnyy effekt kardioprotektora mildronata u patsientov, podverghishysya koronarnoy revaskulyarizatsii // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2009; 1 (75): 31–37 (in Russian)

10. Sesti C., Simkhovich B., Kalvinsh I., Kloner R. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics. / C. Sesti, B. Simkhovich, I. Kalvinsh, R. Kloner // Cardiovasc Pharmacol. - 2006; 47.- pp.493-499. (in English)

11. Statsenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E., Shilina N.N. The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. / M.E. Statsenko, S.V. Belenkova, O.E. Sporova, N.N. Shilina // Klin Med (Mosk).- 2007; 85.- pp. 39-42. (in English)

12. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: Results of a long term clinical trial. / V. Dzerve, D. Matisone, Y. Pozdnyakov, R. Oganov // Seminars in Cardiovascular Medicine.- 2010; 16.-p.8. (in English)

13. Murashko N.K. Vozmozhnosti mildronata v kardionevrologicheskoy praktike // [Elektronniy resurs]. - Rezhim dostupu: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-mildronata-v-kardionevrologicheskoy-praktike> (in Russian)

14. Vinichuk S.M. The efficacy of the mildronate treatment of patients with ischemic stroke. / S.M. Vinichuk // Vrach Delo.- 1991.- № 7.- pp.77–79 (in English)

15. Vetra A., Shefere M., Skarda I., Matveja L., Kalvinsh I. Significance of mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of neurological patients. / A. Vetra, M. Shefere, I. Skarda, L. Matveja, I. Kalvinsh // Latvijas Arstu Zurnals.- 1999.- №12.- pp. 3–33/ (in English)
16. Petersone I., Veveris M., Berzina D., Kalnciema V., Lepika V., Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate./ I. Petersone, M. Veveris, D. Berzina, V.Kalnciema, V. Lepika, I. Eglite// Ēksp Klin Farmakoter (Riga).- 1991.- Issue 19.- pp. 67–71.(in English)
17. Riashentseva A.N. Nehatyvnoe vliyanye meldonyia na orhanyzm cheloveka / A.N. Riashentseva, A.V. Horbunov // Nauchnoe soobshchestvo studentov: materyaly IX Mezhdunar. studench. nauch.–prakt. konf. (Cheboksary, 31 maia 2016 h.).- V 2 t. T. 1.- Cheboksary: TsNS «Ynteraktyv plius», 2016. – S. 49-51. (in Russian)
18. Spaniol M., Brooks H., Auer L. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al.// Eur J Biochem.- 2001 ;268.- pp.1876–1887. (in English)
19. Hayashi Y, Muranaka Y, Kirimoto T, Asaka N, Miyake H, Matsuura N. Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats. / Y. Hayashi, Y. Muranaka, T. Kirimoto, N.A-saka, H. Miyake, N. Matsuura //Biol Pharm Bull,- 2000; 236.- pp. 770–773. (in English)
20. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B., Vilskersts R., Skapare E., Cirule H., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M. Effects of Long-Term Mildronate Treatment on Cardiac and Liver Functions in Rats. / E. Liepinsh, J. Kuka, B.Svalbe, R. Vilskersts, E. Skapare, H. Cirule, O. Pugovics, I. Kalvinsh, M.Dambrova // Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.- 2009, 105.- pp. 387–39 (in English)
21. Belitskii G., Kalvinysh I., Anisimov V., Khovanova E., Ugvinenko E., Tolcheev I. Absence of mutagenic and carcinogenic properties in mildronate. / G. Belitskii, I. Kalvinysh, V. Anisimov, E. Khovanova, E. Ugvinenko, I.Tolcheev// Vopr Onkol.- 1999; 45.- pp. 279–282. (in English)
22. Zheltikova E.N., Nechaeva G.I. Effects of Meldonia in Early Postmyocardial Infarction Period // [Elektronniy resurs]. - Rezhim dostupu: <https://cardio-journal.ru/en/archive/article/31656>. (in English)

**МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕТОНАТА
(обзор литературы)**

Призиглей А.В.

*ЦНИЛ и лаборатория промышленной токсикологии ЛНМУ
им. Данила Галицкого, г. Львов*

Метонат является одним из эффективных кардиопрепаратов, который стимулирует метаболические процессы. Исследования показали целесообразность его использования в комплексном лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Проанализировано механизм биологического действия, фармакологические и токсикологические эффекты влияния препарата на организм человека и теплокровных животных. Установлено, что метонат относится к 4 классу опасности. Согласно полученных данных препарат можно отнести к «практически безопасным» веществам, но он требует досконального изучения отдаленных эффектов влияния на организм человека.

Ключові слова: метонат, сердечно-сосудистые заболевания, фармакологические и токсикологические эффекты влияния .

**MECHANISM OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY,
PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL EFFECTS
OF THE METONATE INFLUENCE
(literature review)**

Pryzyhlei H. V.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Metonate is one of the most effective cardioproteins that stimulate metabolic processes. Studies have shown the feasibility of its use in the integrated treatment of patients with heart failure. The mechanism of biological action, pharmacological and toxicological effects of the drug on the human body and warm-blooded animals have been analyzed. It has been established that metonate belongs to the 4th form of danger. According to the data obtained, the drug can be attributed to “almost safe” substances, but a thorough study of the remote effects of its exposure to the human body is required.

Key words: metonate, cardiovascular diseases, pharmacological and toxicological effects of influence.

ПЕРВИННА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА КОНЦЕНТРАТУ МАСТИЛЬНО-ХОЛОДИЛЬНОГО (КМХ 20)

В.А. Туркіна, Т.А. Альохіна
ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів

Мастильно-холодильні рідини є необхідним компонентом технологічних процесів у сучасному металообробному виробництві. Їх використання актуалізує проблему виникнення професійних патологій працівників, що контактують із ними. Обов'язковим етапом визначення ступеню небезпеки препаратів є їх токсикологічна оцінка, яка включає встановлення LD50, здатності подразнювати шкірні покриви та слизові оболонки. В рамках робіт з впровадження у виробництво нової мастильно-холодильної рідини марки КМХ 20 (розробник та виробник - ТзОВ «Виробничо-комерційна компанія «Паллада») була проведена первинна токсикологічна експертиза даного препарату. При внутрішньошлунковому введенні КМХ 20 нелінійним білим мишам та щурам обох статей, встановлено, що LD50 перевищує 6000 мг/кг. Препарат володіє слабо вираженою статевою та видовою чутливістю, не володіє подразнюючою та шкірно-резорбтивною дією. За результатами проведених експериментів концентрат мастильно-холодильний КМХ 20 відноситься до 4 класу – речовини малонебезпечні згідно ГОСТ 12.1.007-76

Ключові слова. Мастильно-холодильні рідини, токсикологічна оцінка, подразнююча дія, шкірно-резорбтивна дія, LD50.

Вступ. Створення та впровадження у виробництво нових сполук та технологій супроводжується співпрацею хіміків, технологів та токсикологів. Токсикологічна експертиза (первинна токсикологічна оцінка), стандартизація сировини та продуктів за ознаками біологічної небезпеки, гігієнічне нормування хімічних речовин в об'єктах довкілля, а також інші аналітичні методи є основою для висновків про безпеку технологічного процесу у цілому.

Мастильно-холодильні рідини (МХР) є необхідним компонентом технологічних процесів у сучасному металообробному виробництві. До них висувається ряд вимог [1]. Зокрема, вони не повинні викликати вираженої біологічної дії на шкіру та органи дихання робітників, при контакті із слизовими оболонками здійснювати мінімальну подразнюючу дію, володіти низькою здатністю до утворення туману, не містити 3,4-бензпірену та деяких інших небезпечних речовин.

Суттєвою проблемою використання сучасних МХР є їх можливе мікробне забруднення. Мікрофлора МХР може містити бактерії і грибки. Селективність в специфічних умовах може призводити до утворення колоній специфічної форми у кожній системі. До таких умов відносяться присутність кисню, який сприяє розвитку аеробних мікробів, значення рН або тип джерела азоту, необхідних для розкладання амінокислот. Мікроорганізми здатні руйнувати всі органічні сполуки, що містяться у складі МХР [2].

Слід зазначити, що використання мастильно-холодильних рідин актуалізує проблему виникнення професійних патологій працівників, що контактують із ними [3,4]. Не дивлячись на те, що практично для всіх компонентів, які входять у склад мастильно-холодильних рідин, є ГДК, вони, як складні суміші, здатні здійснювати негативний вплив на здоров'я людини. Оскільки на основі теоретичного аналізу цей вплив достовірно прогнозувати важко, обов'язковим етапом визначення ступеню небезпеки мастильно-холодильних рідин є їх токсикологічна оцінка, яка включає встановлення *LD50*, здатності подразнювати шкірні покриви та слизові оболонки.

Нами в рамках робіт з впровадження у виробництво нової мастильно-холодильної рідини марки КМХ 20 (розробник та виробник - ТЗОВ «Виробничо-комерційна компанія «Паллада») була проведена первинна токсикологічна експертиза даного препарату. Препарат призначений для шахтового обладнання, для лезового та абразивного оброблення чорних, кольорових, неіржавіючих металів та сплавів, для оброблення металів тиском, для змащування форм при виробництві залізобетонних виробів.

Мета дослідження – токсикологічна оцінка концентрату мастильно-холодильного для прогнозування можливого шкідливого впливу на здоров'я працюючих.

Матеріали та методи досліджень. КМХ – це водна 1,0% або 30% емульсія білого або світло-коричневого кольору зі специфічним запахом. Хімічний склад: олія соняшникова, натрію (калію) гідроксид, етаноламін (діетаноламін), неонол, бура, вода технічна.

У дослідях використовували статевозрілих мишей з масою тіла 18-20 г по 6 особин у групі, мурчаків та кроля. Тварини утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету на стандартному харчовому раціоні, згідно з правилами “належної лабораторної практики” (GLP) і дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених 1 національним конгресом з біоетики (Київ, 2000). Відбір тварин і формування експериментальних груп проводили методом «випадкових чисел».

Місцево-подразнювальну і резорбтивно-токсичну дію встановлювали на мурчаках шляхом 5-кратного нанесення препарату на депільовану ділянку бокової поверхні тулуба. Можливість впливу на слизову оболонку

визначали шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали по класифікації А.Майда, К.Хрусайєвська. [5] Гостру токсичність КМХ вивчали на білих мишах шляхом внутрішньошлункового введення речовини. Спостереження за тваринами тривало 14 діб. [6].

Результати та їх обговорення. В ході експерименту, було встановлено, що однократне введення КМХ в дозі 6000 мг/кг білим самцям-мишам не виклало загибелі тварин. В клінічній картині інтоксикації спостерігалися пригнічений стан, гіподинамія, слабка реакція на зовнішні подразники. Загальний стан тварин нормалізувався за дві години. За 14 днів загальна маса мишей збільшилася на 10 г.

Для вивчення статеві та видові чутливості до КМХ речовину в дозі 6000 мг/кг вводили білим щурам і мишам різної статі (табл 1).

Таблиця 1

**Загибель лабораторних тварин різних видів та статі
при пероральному введенні 6000 мг/кг КМХ**

Вид тварин	Доза, мг/кг	Кількість загинув тварин
Білі щури-самки	6000	0/6
Білі щури-самці		0/6
Білі миші-самки		0/6
Білі миші-самці		0/6

З даних наведених у таблиці видно, що при внутрішньошлунковому введенні КМХ в дозі 6000 мг/кг загибелі тварин обох видів та обох статей не відбувається, що вказує на слабо виражену статеву та видову чутливість тварин до дії речовини. За результатами проведених експериментів концентрат мастильно-холодильний відноситься до 4 класу – речовини мало-небезпечні згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

Після 5-кратного нанесення нативного препарату на депільовану ділянку бокової поверхні тулуба мурчаків подразнювальної дії КХМ не виявлено. За показником загибель тварин, клінічними ознаками отруєння, зміною маси тіла шкірно-резорбтивного ефекту не спостерігали.

10-кратне занурювання хвостів білих щурів у нативну речовину (час експозиції 2 години, 5 раз на тиждень) не викликало загибелі тварин та ознак інтоксикації. Змін на шкірі після закінчення експерименту не спостерігалось

Внесення 50 мг концентрату мастильно-холодильного у кон'юнктивальний мішок ока кролів не викликало пошкоджуючої дії: 0 балів за класифікацією А. Майда і К. Хрусайєвська (набряк – 0 балів, гіперемія – 0 балів, виділення – 0 балів).

Отримані нами дані узгоджуються із експериментальними даними інших авторів [7] та свідчать про значний прогрес у розробці нових рецептур МХР з позицій їх безпечності для працюючих та довкілля. За даними Кошкіної Т.А. [8] в негативній дії МХР важливе місце займають компоненти рідин, а саме: поверхнево-активні речовини, аміноспирти та їх похідні, мінеральні оливи, борна кислота. Необхідно зазначити той факт, що у минулому переважна більшість МХР мала у своїй основі мінеральні масла – продукти нафтопереробної промисловості. Це не тільки погіршувало умови праці у металообробній промисловості, але й становило не будь-яку загрозу для довкілля. З точки зору усунення цих негативних явищ перспективним є впровадження МХР із рослинними маслами в якості ведучих компонентів композицій [9].

У нашому випадку оптимальний підбір компонентів та введення в рецептуру соняшникової олії дало позитивний ефект з точки зору безпеки препарату для працюючих. Вдосконалення рецептури суттєво впливає на зниження токсичності, навіть при наявності в складі небезпечних компонентів. Так, КМХ 20 у своєму складі містить етаноламін, який має 3 клас небезпечності та сильну подразнюючу дію. Однак, у композиції його токсичні властивості нівелюються, що доводять проведені нами експериментальні дослідження.

Промислове використання МХР на сучасному етапі висуває на перше місце гігієнічну проблему оцінки небезпеки впливу продуктів термодеструкції [10]. Зокрема для композицій із вмістом рослинних олій це може бути відомий канцероген – акролеїн.

Висновки та перспективи. Результати проведених досліджень свідчать, що концентрат мастильно-холодильний належить до 4 класу небезпечності згідно з ГОСТ 12.1.007-76 тобто відноситься до малотоксичних речовин, не володіє подразнювальною та шкірно-резорбтивною дією.

Подальші дослідження препарату необхідно скеровувати на визначення вмісту продуктів термодеструкції композиції у повітрі робочої зони з визначення мікробіологічної стійкості даної МХР при звичайних умовах зберігання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Л.В. Худобин. Смазочно-охлаждающие технологические средства и их применение при обработке резанием: Справочник / Под общ. ред. Л.В. Худобина. - М.: Машиностроение, 2006. - 544 с.
2. Влияния абиотических факторов на экологию микробных сообществ смазочно-охлаждающих жидкостей : дис. канд. биол. наук : 03.00.07 / Ульяновск., 2002. – 133 с.

3. Евдокимов А.Ю. Смазочные материалы и проблемы экологии / А.Ю. Евдокимов, И.Г.Фукс, Т.П. Шабалина. - М.: ГУП Издательство «Нефтьгаз» РГУ нефти и газа им. И.М. Губкина, 2000. – 424 с.

4. Юшкова, Т.А. Биологические свойства смазочно-охлаждающих жидкостей / Т.А. Юшкова, В.В. Юшков, Т.А. Кошкина. - Пермь: Изд-во ЭИС ОЦНТИ ПРУ, 2006. -145 с.

5. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи: МУ № 2102-79 [Утв. МЗ СССР 01.11.1979] М., 1980. – 22 с.

6. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны: МУ № 2163-80 [Утв. МЗ СССР 04.04.80]. М., 1980. – 20 с.

7. В.В.Трейлиб. Сравнительная токсиколого-гигиеническая оценка смазочно-охлаждающих технологических составов на минеральной и синтетической основах/Трейлиб В.В., Половинкин Л.В., Буйницкая А.В., Соболев Ю.А. //Здоровье и окружающая среда. Сб. науч. трудов. – Минск, 2011 г. – вып. 17. – С. 142-140.

8. Кошкина, Т. А. Реакция физиологических систем организма на химические компоненты смазочно-охлаждающих жидкостей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / Кошкина, Татьяна Александровна – Пермь, 2007. – 162 с.

9. Паславський Я. Олія — сировина для виробництва олів/ Я. Паславський //Тези доповідей 9 і Між нар. науково технічної конф. «Мастильні матеріали». — Бердянськ, 2006. — С. 19-22.

10. Д.В.Мельникова. Анализ токсикологического воздействия смазочно-охлаждающих технологических средств промышленных предприятий на организм человека и окружающую среду/ Мельникова Д.В., Волков Д.А. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11-7. – С. 1555-1559.

REFERENCES

1. Lubricating and cooling technological tools and their use in machining. Pod obsch. red. L.V. Khudobyna, M., Mashynostroenye, 2006, 544 p. Russian.

2. Influence of abiotic factors on the ecology of microbial communities coolants. Dys. kand. biol. nauk, 03.00.07, Ul'ianovsk, 133 p. Russian.

3. А .Yu. Evdokymov, Y.H.Fuks, T.P. Shabalyna. Lubricants and environmental problems. M. HUP Yzdatel'stvo «Neft'yhaz» RHU nefty y haza ym. Y.M. Hubkina, 2000, 424 p. Russian.

4. T.A. Yushkova, V.V. Yushkov, T.A. Koshkina. Biological properties of coolants. Perm', Yzd-vo EYS OTsNTY PRU, 2006, 145 p. Russian

5. Assessing the impact of hazardous chemicals on the skin and justification of maximum allowable levels of contamination of the skin. MU № 2102-79, Utv. MZ SSSR 01.11.1979], M., 1980, 22 p. Russian.

6. Guidelines for the formulation of research to justify the sanitary standards of harmful substances in workplace air. MU № 2163-80, Utv. MZ SSSR 04.04.80], M., 1980, 20 p. Russian.

7. Trejlyb V.V., Polovynkyn L.V., Bujnytskaia A.V., Sobol' Yu.A. Comprehensive toxicological and hygienic assessment of coolants on mineral compositions and synthetic bases. *Zdorov'e y okruzhaiushchaia sereda. Sb. nauch. trudov*, Mynsk, 2011, vyp. 17, p. 142-140 Russian.

8. Koshkyna T. A. The reaction of the body's physiological systems on the chemical components of coolants. *Avtoref. dys. na zdobuttia nauk. stupenia kand. biol. Nauk, spets. 03.00.13, «Fyziolohyia», Perm', 2007, p. 162. Russian.*

9. Paslavs'kyj Ya. Oil - raw material for mineral oil. *Tezy dopovidej 9 i Mizh nar. naukovo tekhnichnoi konf. "Mastylni materialy". Berdians'k, 2006, p.19-22/ Ukrainian.*

10. Mel'nykova D.V., Volkov D.A. Analysis of the toxic effects of cutting technological means of industrial enterprises on the human body and the environment. *Fundamental'nye yssledovanyia*, 2014, № 11-7, p. 1555-1559/ Russian.

ПЕРВИЧНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАТА СМАЗОЧНО-ОХЛАЖДАЮЩЕГО (КМХ 20)

В.А. Туркина, Т.А. Алёхина

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила
Галицкого, м. Львов*

Смазочно-охлаждающие жидкости являются необходимым компонентом технологических процессов в современном металлообрабатывающем производстве. Их использование актуализирует проблему возникновения профессиональных патологий работников, которые контактирующих с ними. Обязательным этапом определения степени опасности препаратов является их токсикологическая оценка, которая включает установление LD50, способность раздражать кожные покровы и слизистые оболочки. В рамках работ по внедрению в производство новой смазочно-охлаждающей жидкости марки КМХ 20 (разработчик и производитель - ООО «Производственно-коммерческая компания» Паллада») была проведена первичная токсикологическая экспертиза данного препарата. При внутрижелудочном введении КМХ 20 нелинейным белым мышам и крысам обоего пола, установлено, что LD50 превышает 6000 мг / кг. Препарат не обладает раздражающим и кожно-резорбтивным действием. По результатам проведен-

ных экспериментов концентрат смазочно-охлаждающий KMX 20 относится к 4 классу – вещества малоопасные по ГОСТ 12.1.007-76.

Ключевые слова. Смазочно-охлаждающие жидкости, токсикологическая оценка, раздражающее действие, кожно-резорбтивное действие, LD50.

PRIMARY TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF CONCENTRATE LUBRICATION COOLING (KMX 20)

V.A. Turkina, T.A. Alyokhina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Coolants are an essential component of modern manufacturing processes in the production of metal. Their use actualizes pathologies of occupational problem of workers who come into contact with them. The obligatory step of determining the degree of danger of substance is their toxicological evaluation, which includes the establishment of LD50, ability to irritate the skin and mucous membranes. Primary toxicological examination of the KMX 20 was carried as part of the introduction in the production of a new coolant (designer and manufacturer - Ltd. «Production and Commercial Company» Pallada «). In intragastric administration of KMX 20 nonlinear white mice and rats of both sexes, found that the LD50 is greater than 6000 mg / kg. The substance has a mild sexual sensitivity and species, not an irritant and skin-resorptive effect. According to the results of the experiments coolant KMX 20 is a class IV - low-emission in accordance with GOST 12.1.007-76.

Key words. Coolants, toxicological assessment, irritating, skin-resorptive effects, LD50.

**THE *IN VITRO* ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THE
ETHANOLIC EXTRACTS OBTAINED FROM THE LEAVES OF
VARIOUS *FICUS* SPECIES (*MORACEAE*) AGAINST B-LACTAMASE
PRODUCING *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAIN**

*Halyna Tkachenko*¹, *Anna Góralczyk*¹, *Olha Kasiyan*², *Lyudmyla Buyun*³,
*Vitaliy Honcharenko*⁴, *Andriy Prokopiv*^{4,5}, *Zbigniew Osadowski*¹

¹ *Institute of Biology and Environmental Protection, Pomeranian University
in Shupsk, Poland; Arciszewski Str. 22B, 76-200 Shupsk, Poland e-mail:
tkachenko@apsl.edu.pl, biology.apsl@gmail.com*

² *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

³ *M.M. Hryshko National Botanical Garden, National Academy of Science
of Ukraine, Kyiv, Ukraine;*

⁴ *Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine*

⁵ *Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine*

Summary. *The emergence of multiresistant strains of microorganisms reinforces the need to search for new compounds able to overcome resistant bacteria. Medicinal plants are an important resource of bioactive substances, and in the last decade, a huge number of works have been dedicated all over the world to the assessment of the antimicrobial properties of plants, providing the possibility of obtaining molecules that could be used as a natural antiseptics and antimicrobial agents in medicine. Several important Ficus species were chosen to evaluate their antimicrobial efficacy against metallo-β-lactamases (MBL) producing Pseudomonas aeruginosa. With this background, an attempt was made to study the in vitro antimicrobial activity of the ethanolic extracts of various species of Ficus. The leaves of F. aspera G. Forst, F. barteri Sprague, F. benghalensis L., F. benjamina L., F. benjamina 'Reginald', F. binnendijkii (Miq.) Miq., F. binnendijkii 'Amstel Gold', F. binnendijkii 'Amstel King', F. binnendijkii 'Amstel Gold', F. carica L., F. craterostoma Mildbr. & Burret, F. cyathistipula Warb., F. deltoidea Jack, F. drupacea Thunb., F. drupacea 'Black Velvet', F. elastica Roxb., F. elastica 'Variegata', F. elastica var. rubra L.H.Bailey & E.Z.Bailey, F. erecta Thunb., F. erecta var. sieboldii (Miq.) King, F. formosana Maxim., F. hispida L.f., F. johannis subsp. afghanistanica (Warb.) Browicz, F. lingua Warb. ex De Wild. & T.Durand, F. luschanthiana (Miq.) Miq., F. lyrata Warb., F. lyrata 'Bambino', F. macrophylla Desf. ex Pers., F. malayana C.C.Berg & Chantaras., F. microcarpa L.f., F. monckii Hassl., F. mucoso Welw. ex Ficalho, F. mysorensis B.Heyne ex Roth, F. mysorensis 'Black Velvet', F. natalensis Hochst. subsp. natalensis, F. natalensis Hochst. subsp.*

leprieurii (Miq.) C.C. Berg, *F. palmeri* S.Watson, *F. platypoda* (Miq.) A. Cunn. ex Miq., *F. pumila* L., *F. religiosa* L., *F. retusa* L., *F. rubiginosa* Desf. ex Vent., *F. sagittata* J. Koenig ex Vahl, *F. septica* Burm. f., *F. sur* Forssk., *F. sycomorus* L., *F. tinctoria* subsp. *gibbosa* (Blume) Corner, *F. vasta* Forssk., *F. villosa* Blume, *F. virens* Aiton were collected at M.M. Hryshko National Botanical Garden (Kyiv, Ukraine) and Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University (Lviv, Ukraine). The crude extracts of *Ficus* spp. leaves were tested for antimicrobial activity using the Kirby-Bauer disc diffusion method. Antibacterial activities were determined by measuring the clear zone of inhibition (mm). Our results showed that ethanolic extracts of *Ficus* species have mild antibacterial properties against MBL-producing *P. aeruginosa*. The most effective 16 plants at least causing a zone of inhibition 11-15 mm were *F. malayana*, *F. hispida*, *F. erecta*, *F. natalensis* subsp. *natalensis*, *F. pumila*, *F. benghalensis*, *F. benjamina* 'Reginald', *F. luschanthiana*, *F. mysorensis* 'Black Velvet', *F. lyrata*, *F. natalensis* subsp. *leprieurii*, *F. mysorensis*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina*, *F. craterostoma*, and *F. sur*. The unique plant that controlled pathogen growth was *F. malayana* exhibiting inhibition zone of 15 mm. The plants studied here had shown that they are potentially rich in antimicrobial compounds. The millenarian use of these plants in folk medicine suggests that they represent an economic and safe alternative for the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*. The highest antibacterial potential of *Ficus* species could be explained by the amount of flavonoids present and the interactions of different polyphenols. These results form a good basis for further pharmacological investigations of medicinal effects of *Ficus* species. Further work needs to be done on these extracts including fractionation to isolate active constituents and subsequent pharmacological evaluation. These findings should stimulate the search for novel, natural products such as new antibacterial and antifungal agents.

Keywords: metallo- β -lactamases (MBL) producing *Pseudomonas aeruginosa*, antibacterial activity, inhibition zone, Kirby-Bauer disc diffusion method, *Ficus* spp., ethanolic extracts

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa is an important bacterial pathogen, particularly as a cause of infections in hospitalized patients, in patients with burn trauma, diffused pan-bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis and with immune defects (Livermore, 2002). These bacteria possess a diversity of resistance mechanisms that may lead to multidrug or even pan-drug resistance (Potron et al., 2015). During the past few decades, multidrug-resistant and extensively drug-resistant lineages of *P. aeruginosa* have emerged in hospital settings with increasing numbers, including carbapenem resistance and multidrug resistance (Oliver, 2017). Several mechanisms are involved in *P.*

aeruginosa resistance to antimicrobial agents, such as chromosomal expression of resistance encoding genes, β -lactamase production, efflux pumps and a decrease in membrane permeability (Doosti et al., 2013). One of the mechanisms of resistance to carbapenem antibiotics in *P. aeruginosa* is metallo- β -lactamases (MBL) production that hydrolyzes all carbapenems. The prevalence of carbapenem resistance mediated by acquired MBL including imipenem (IPM) and Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM), are increasing from different parts of the world (Lepsanovic et al., 2008; Doosti et al., 2013). The emergence of multiresistant strains of microorganisms reinforces the need to search for new compounds able to overcome resistant bacteria.

Medicinal plants are an important resource of bioactive substances, and in the last decade a huge number of works have been dedicated all over the world to the assessment of the antimicrobial properties of plants, providing the possibility of obtaining molecules that could be used as a natural antiseptics and antimicrobial agents in medicine (Hemaiswarya et al., 2008). Recently, there has been increasing interest in *Ficus* spp. (*Moraceae*) due to its chemical composition and the potential health benefits. The pantropical genus *Ficus* L., with its approximately 750 species, is the largest within the family and one of the most speciose genera of flowering plants. Among all *Moraceae*, it is characterized by the presence of waxy glands on vegetative organs, heterostyly, and prolonged protogyny, that is the anthesis of staminate flowers in already mature fruits. These features are functionally linked to the unique pollination mode in *Ficus* involving mutualistic relationships with agaonid wasps (order *Hymenoptera*). The closed urceolate inflorescences provide a shelter for the development of wasps, which, in turn, are the only pollinators of these plants ensuring their reproductive propagation (Cook and Rasplus, 2003; Berg and Corner, 2005).

Ficus trees have a number of uses in various industries and fields of human activity. Virtually all parts of their body are utilized in ethnomedicine to cure disorders of digestive and respiratory systems, skin diseases, parasitic infections, etc. Some species have been cited to have analgesic, tonic, and ecobolic effects (Lansky and Paavilainen, 2011). However, although many species within the genus *Ficus* have been encompassed by phytochemical and pharmacological investigations in previous years, there are many species that have not been studied and whose ethnobotanical relevance is yet to be investigated. With this background, an attempt was made to study the *in vitro* antimicrobial activity of the ethanolic extracts of various species of *Ficus*. Several important *Ficus* species were chosen to evaluate their antimicrobial efficacy against metallo- β -lactamases (MBL) producing *P. aeruginosa* (Saklani and Chandra, 2012; Al Askari et al., 2013; Salem et al., 2013; Safiullah et al., 2016). In summary, the aim of present study was to evaluate the antibacterial capacity of ethanolic extracts obtained from leaves of various *Ficus* species against metallo- β -lactamases producing *P.*

aeruginosa in order to validate scientifically the inhibitory activity attributed by their popular use and to propose new sources of antimicrobial agents in aquaculture for prevention and treatment of fish disease caused by these bacteria.

MATERIALS AND METHODS

Plant Materials. The leaves of *F. aspera* G. Forst, *F. barteri* Sprague, *F. benghalensis* L., *F. benjamina* L., *F. benjamina* ‘Reginald’, *F. binnendijkii* (Miq.) Miq., *F. binnendijkii* ‘Amstel Gold’, *F. binnendijkii* ‘Amstel King’, *F. binnendijkii* ‘Amstel Gold’, *F. carica* L., *F. craterostoma* Mildbr. & Burret, *F. cyathistipula* Warb., *F. deltoidea* Jack, *F. drupacea* Thunb., *F. drupacea* ‘Black Velvet’, *F. elastica* Roxb., *F. elastica* ‘Variegata’, *F. elastica* var. *rubra* L.H.Bailey & E.Z.Bailey, *F. erecta* Thunb., *F. erecta* var. *sieboldii* (Miq.) King, *F. formosana* Maxim., *F. hispida* L.f., *F. johannis* subsp. *afghanistanica* (Warb.) Browicz, *F. lingua* Warb. ex De Wild. & T.Durand, *F. luschanthiana* (Miq.) Miq., *F. lyrata* Warb., *F. lyrata* ‘Bambino’, *F. macrophylla* Desf. ex Pers., *F. malayana* C.C.Berg & Chantaras., *F. microcarpa* L.f., *F. monckii* Hassl., *F. mucoso* Welw. ex Ficalho, *F. mysorensis* B.Heyne ex Roth, *F. mysorensis* ‘Black Velvet’, *F. natalensis* Hochst. subsp. *natalensis*, *F. natalensis* Hochst. subsp. *leprieurii* (Miq.) C.C. Berg, *F. palmeri* S.Watson, *F. platypoda* (Miq.) A. Cunn. ex Miq., *F. pumila* L., *F. religiosa* L., *F. retusa* L., *F. rubiginosa* Desf. ex Vent., *F. sagittata* J. Koenig ex Vahl, *F. septica* Burm. f., *F. sur* Forssk., *F. sycomorus* L., *F. tinctoria* subsp. *gibbosa* (Blume) Corner, *F. vasta* Forssk., *F. villosa* Blume, *F. virens* Aiton were collected at M. Gryshko National Botanical Garden (Kyiv, Ukraine) and Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University (Lviv, Ukraine). The whole collections of tropical and subtropical plants both at NBG and Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University (including *Ficus* spp. plants) have the status of a National Heritage Collection of Ukraine. The species author abbreviations were followed by Brummitt and Powell (1992).

Preparing Plant Extracts. The sampled leaves of *Ficus* spp. were brought into the laboratory for antimicrobial studies. Freshly crushed leaves were washed, weighted, and homogenized in 96% ethanol (in proportion 1:10) at room temperature. The extracts were then filtered and investigated for their antimicrobial activity. All extracts were stored at 4°C until use.

Bacterial isolates. Clinical specimens submitted for routine culture and antibiotic susceptibility testing of hospitalized patients during the period of September to October 2016, at the microbiology laboratory of the Koszalin Hospital were processed. *P. aeruginosa* was isolated and identified based on the conventional biochemical test according to Forbes and co-workers (2002).

Confirmation of MBL production and antimicrobial susceptibility testing. All the isolates were tested for MBL production by the imipenem-EDTA disk diffusion test (Yong et al., 2002). Susceptibility testing of the isolates was performed by disk diffusion according to the Guidelines of Clinical and Laboratory Standard

Institute (CLSI). The following antimicrobial agents were used: ceftazidime (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), ciprofloxacin (5 µg), aztreonam (30 µg), amikacin (30 µg), gentamicin (10 µg), piperacillin (100 µg), piperacillin-tazobactam (100/10 µg) and cefepime (30 µg). MIC of imipenem, meropenem, ceftazidime, and colistin was determined by E-test strips (according to manufacturer's instruction) and agar dilution method on all MBLs-producing isolates (the Guidelines of Clinical and Laboratory Standard Institute). *P. aeruginosa* ATCC 27853 was used as a quality control in the susceptibility testing.

Plant Extracts by the Disk Diffusion Method. Strain tested was plated on TSA medium (Tryptone Soya Agar) and incubated for 24 hr at 25°C. Then the suspension of microorganisms was suspended in sterile PBS and the turbidity adjusted equivalent to that of a 0.5 McFarland standard. Antimicrobial activity of extracts was evaluated by using agar well diffusion method (Bauer et al., 1966). Muller-Hinton agar plates were inoculated with 200 µl of standardized inoculum (10^8 CFU/mL) of the bacterium and spread with sterile swabs. Sterile filter paper discs impregnated by extract were applied over each of the culture plates, 15 min after bacteria suspension was placed. The antimicrobial susceptibility testing was done on Muller-Hinton agar by disc diffusion method (Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol). A negative control disc impregnated by sterile ethanol was used in each experiment. After culturing bacteria on Mueller-Hinton agar, the disks were placed on the same plates and incubated for 24 hr at 37°C. The assessment of antimicrobial activity was based on the measurement of the diameter of the inhibition zone formed around the disks.

The diameters of the inhibition zones were measured in millimeters and compared with those of the control and standard susceptibility disks. Activity was evidenced by the presence of a zone of inhibition surrounding the well. Each test was repeated six times. The following zone diameter criteria were used to assign susceptibility or resistance of bacteria to the phytochemicals tested: Susceptible (S) $\geq$ 15 mm, Intermediate (I) = 11-14 mm, and Resistant (R) $\leq$ 10 mm (Okoth et al., 2013).

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the screening study of the antimicrobial activity of ethanolic extracts obtained from *Ficus* spp. leaves are presented in Table 1, Figs 1-3. A comparison of susceptibility categories, i.e., intermediate and resistant, for the disk diffusion method is shown in Table 1.

Our results showed that ethanolic extracts of *Ficus* species have mild antibacterial properties against MBL-producing *P. aeruginosa*. The most effective 16 plants at least causing a zone of inhibition 11-15 mm were *F. malayana*, *F. hispida*, *F. erecta*, *F. natalensis* subsp. *natalensis*, *F. pumila*, *F. benghalensis*, *F. benjamina* 'Reginald', *F. luschanthiana*, *F. mysorensis* 'Black

Velvet', *F. lyrata*, *F. natalensis* subsp. *leprieurii*, *F. mysorensis*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina*, *F. craterostoma*, and *F. sur*. The unique plant that controlled pathogen growth was *F. malayana* exhibiting inhibition zone 15 mm (Table 1).

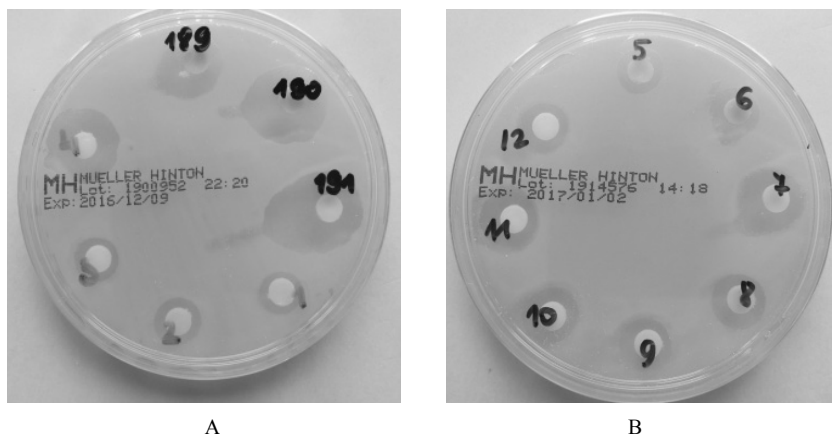


Fig. 1. Antimicrobial activity of ethanolic extracts obtained from *F. hispida* (1), *F. villosa* (2), *F. mucoso* (3), *F. benghalensis* (4) (A), *F. benjamina* (5), *F. carica* (6), *F. cyathistipula* (7), *F. macrophylla* (8), *F. sycomorus* (9), *F. luschanthiana* (10), *F. elastica* 'Variegata' (11), *F. aspera* (12) (B) against metallo- β -lactamases producing *P. aeruginosa*.

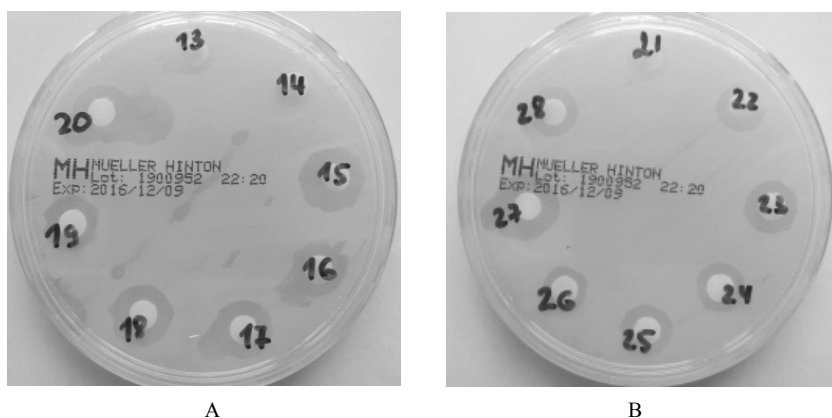


Fig. 2. Antimicrobial activity of ethanolic extracts obtained from *F. religiosa* (13), *F. cyathistipula* (14), *F. Lyrata* (15), *F. binnendijkii* (18), *F. elastica* (19), *F. benjamina* 'Reginald' (20) (A), *F. sur* (21), *F. pumila* (22), *F. binnendijkii* 'Amstel King' (23), *F. craterostoma* (27), *F. drupacea* 'Black Velvet' (28) (B) against metallo- β -lactamases producing *P. aeruginosa*.

Table 1.

Susceptibility or resistance of metallo- β -lactamases producing *P. aeruginosa* against ethanolic extracts obtained from *Ficus* spp. leaves

<i>Ficus</i> spp.	Susceptibility or resistance of metallo- β -lactamases producing <i>P. aeruginosa</i>	
	Intermediate (I) = 11-14 mm	Resistant (R) $\leq$ 10 mm
<i>F. aspera</i>		+
<i>F. benghalensis</i>	+	
<i>F. benjamina</i>	+	
<i>F. benjamina</i> 'Reginald'	+	
<i>F. binnendijkii</i>		+
<i>F. binnendijkii</i> 'Amstel Gold'		+
<i>F. binnendijkii</i> 'Amstel King'		+
<i>F. carica</i>		+
<i>F. craterostoma</i>	+	
<i>F. cyathistipula</i>		+
<i>F. deltoidea</i>		+
<i>F. drupacea</i>	+	
<i>F. drupacea</i> 'Black Velvet'	+	
<i>F. elastica</i>		+
<i>F. elastica</i> 'Variegata'		+
<i>F. erecta</i>	+	
<i>F. erecta</i> var. <i>sieboldii</i>		+
<i>F. hispida</i>	+	
<i>F. luschanthiana</i>	+	
<i>F. lyrata</i>	+	
<i>F. macrophylla</i>		+
<i>F. malayana</i>	+	
<i>F. mucuso</i>		+
<i>F. natalensis</i> subsp. <i>leprieurii</i>	+	
<i>F. natalensis</i> subsp. <i>natalensis</i>	+	
<i>F. palmeri</i>		+
<i>F. platypoda</i>		+
<i>F. pumila</i>	+	
<i>F. religiosa</i>		+
<i>F. rubiginosa</i>		+
<i>F. sagittata</i>		+
<i>F. septica</i>		+
<i>F. sur</i>	+	
<i>F. sycomorus</i>		+
<i>F. tinctoria</i> subsp. <i>gibbosa</i>	+	
<i>F. vasta</i>		+
<i>F. villosa</i>		+

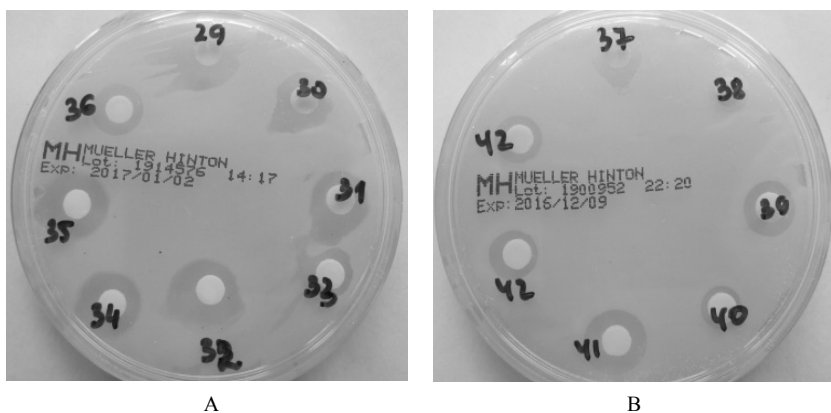


Fig. 3. Antimicrobial activity of ethanolic extracts obtained from *F. elastica* (29), *F. drupacea* (30), *F. septica* (31), *F. septica* (31), *F. natalensis* subsp. *lepreurii* (34), *F. binnendijkii* 'Amstel Gold' (35), *F. deltoidea* (36) (A), *F. erecta* var. *sieboldii* (37), *F. macrophylla* (38), *F. rubiginosa* (40), *F. sagittata* (42) (B) against metallo- β -lactamases producing *P. aeruginosa*.

The plants studied here had shown that they are potentially rich in antimicrobial compounds. The millenarian use of these plants in folk medicine suggests that they represent an economic and safe alternative for the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*. The highest antibacterial potential of *Ficus* species could be explained by the amount of flavonoids present and the interactions of different polyphenols. The inhibitory effect of phenolics could be explained by absorption to cell membranes, interactions with enzymes, substrate and metal ion deprivation (Shahidi and Yeo, 2018). Moreover, phenolics such as stilbenes, tannins, and isoflavones inhibited the growth of fungi, yeasts, and viruses as well as bacteria such as *Salmonella*, *Clostridium*, *Bacillus*, and *E. coli* (Cabrera et al., 2006).

This investigation is in line with our previous works which have revealed a great potential of *Ficus* species as plants with potent antimicrobial properties (Tkachenko et al., 2016-2017). There are copious evidence that various species of genus *Ficus* exhibit antimicrobial properties against a broad spectrum of microorganisms. The scientific research on *Ficus* spp. indicated that these plants have received increasing interest in recent years. Consequently, it is well documented that various *Ficus* spp. have been used against Gram-positive and Gram-negative bacteria (Salem et al., 2013). Nair and Chanda (2006) screened aqueous and ethanol extracts from 20 plant species, among which were four species of *Ficus* (*F. benghalensis*, *F. racemosa*, *F. religiosa*, and *F. tisel*), against seven Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Pseudomonas testosteroni* NCIM5098, *Proteus mirabilis* NCIM2241, *Proteus vulgaris*

NCTC8313, *Enterobacter aerogenes* ATCC10240, *Escherichia coli* ATCC25922, and *Citrobacter freundii* ATCC10787) and five Gram-positive (*Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Bacillus cereus* ATCC11778, *Streptococcus fecalis* ATCC29212, *Streptococcus cremoris* NCIM2179, and *Streptococcus agalactiae* NCIM2401) bacterial strains. Aqueous extracts generally showed less activity than ethanol extracts and Gram-positive bacteria were generally more affected than Gram-negative ones. The examined *Ficus* species, of which bark extracts were used, showed low inhibition activity in general. Only their methanolic extracts affected *P. aeruginosa* with small inhibition zone diameter, namely 3 mm for *F. tiselae*, 2,5 mm for *F. racemosa*, and 2 mm for *F. benghalensis*. Neither *F. religiosa* extract showed activity against *P. aeruginosa* (Nair and Chanda, 2006).

Further studies (Nair and Chanda, 2007) tested aqueous and ethanol extracts from ten Indian plant species, including the same species of *Ficus* (*F. benghalensis*, *F. racemosa*, *F. religiosa*, and *F. tiselae*), against several medically important bacterial strains (*Alcaligenes faecalis* ATCC 8750, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* NCIM 2241, *Salmonella typhimurium* ATCC 23564, and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923). The ethanol extracts were more potent than aqueous extracts of all the plants studied. Almost all *Ficus* bark extracts showed activity against each of the tested bacteria, although the strength of inhibition varied. *P. aeruginosa* was among the most resistant bacteria tested. *Ficus* species demonstrated low inhibition of *P. aeruginosa*, with inhibition zone diameter values of 3 mm (*F. benghalensis* and *F. tiselae* ethanol extracts) and 2 mm (*F. racemosa* ethanol extract). Aqueous extracts of all *Ficus* species and both extracts of *F. religiosa* appeared inactive against *P. aeruginosa* (Nair and Chanda, 2007).

Atindehou and co-workers (2002) tested crude ethanol extracts from 115 plant species against Gram-negative bacteria (*E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa*), Gram-positive bacteria (*Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*) and fungi (*Candida albicans* and *Cladosporium cucumerinum*). Among the examined plants, there were three *Ficus* species, namely *F. exasperata*, *F. mucoso*, and *F. sur*. The Gram-negative bacteria appeared unaffected by any plant extract tested, whereas the Gram-positive bacteria and fungi were inhibited by at least several plant species. Among *Ficus* species tested, *F. exasperata* and *F. mucoso* had no significant effect on any microorganism, while *F. sur* appeared among the most active plant species against Gram-positive bacteria (Atindehou et al., 2002).

Antimicrobial activity of *F. exasperata* stem bark, leaf and root methanolic extracts against clinical isolates of a number of major pathogens (*E. coli*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, and *Vibrio cholerae*) was assessed by Adebayo and co-workers (2009). The highest inhibition (at MICs 1-1,5 mg/ml) showed leaf and root extracts against *E. coli*, *S. typhi*, and

S. aureus and stem bark extract against *S. typhi*, while *P. aeruginosa* appeared quite resistant and required MIC values of 50 mg/ml of the leaf and stem bark extracts and 75 mg/ml of root extract. Qualitative chemical analysis of extracts revealed the presence of major chemical classes reported to have antimicrobial properties (such as flavonoids, phlobatannins, saponins, steroids, and tannins) with no difference between the plant parts tested (Adebayo et al., 2009).

Tekwu and co-workers (2012) determined the antimicrobial activity of *F. exasperata* leaf and stem bark hexane, ethyl acetate and methanol extracts, among other plant species tested, against a number of gastrointestinal pathogens including Gram-positive bacteria (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* LMP0206U and *Bacillus cereus* LMP0404G), Gram-negative bacteria (β -lactamase positive *E. coli* LMP0101U, *Shigella dysenteriae* LMP0208U, *S. flexneri* LMP0313U, chloramphenicol-resistant *Salmonella typhi* LMP0209U, carbenicillin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* LMP0102U, and ampicillin-resistant *Klebsiella pneumoniae* LMP0210U), and a yeast species *Candida albicans* LMP 0204U. The leaf methanol extract demonstrated inhibition of the whole set of tested microorganisms, showing the highest activity against *E. coli*, *S. dysenteriae* and *S. typhi* with MIC 128 μ g/ml of *F. exasperata* extracts, only leaf methanol extract was active against *P. aeruginosa*, although its inhibition activity was low (MIC 256 μ g/ml) (Tekwu et al., 2012).

Essien and co-workers (2016) obtained essential oils from leaves of *F. mucoso* (misspelled as “*Ficus mucoso*”) and *Casuarina equisetifolia* by hydrodistillation technique and screened them for chemical content as well as cytotoxic (against human cancer cells) and antimicrobial activities. Microorganisms tested included Gram-positive (*Bacillus cereus* ATCC 14579 and *Staphylococcus aureus* ATCC 29213) and Gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 254922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) bacteria and fungi (*Aspergillus niger* ATCC 16401 and *Candida albicans* ATCC 10231). In *F. mucoso*, identified were 35 constituents representing 100% of the leaf essential oil content. The leaf oil was found to be rich in terpenoids (89.6% of its content), similar to that in *C. equisetifolia* (94.7% of terpenoids). Antimicrobial activity of *F. mucoso* essential oil was generally lower compared to that of *C. equisetifolia*. Gram-positive bacteria appeared more sensitive to the treatments than Gram-negative ones. *P. aeruginosa* showed generally low susceptibility compared to other organisms tested. *F. mucoso* oil was active against *P. aeruginosa* with a MIC of 625 μ g/ml (the same value for *C. equisetifolia* oil). However, the authors did not discuss regarding which of the identified constituents could most significantly contribute to the antimicrobial activity of the analyzed essential oils.

Solomon-Wisdom and co-workers (2011) tested leaf and stem bark methanolic extracts from *F. sur* against several bacterial and fungal pathogens (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimorium*, *Staphylococcus aureus*, and *Candida pseudotropicalis*) and carried out their phytochemical screening.

Leaf extract showed inhibition of all tested organisms except *P. aeruginosa* and *S. typhimorium* at a range of concentrations from 1.0 to 2.5 mg/ml, while stem bark extract was active against the same pathogens at concentrations from 0.5 to 2.5 mg/ml. *P. aeruginosa* was not affected by any of the extracts tested. Phytochemical analysis showed leaf extract to have richer content compared to stem bark extract. Saponins, steroids, and tannins were present in both extracts. Leaf extract additionally contained volatile oils and phenols, while stem bark extract was distinct in containing saponin glycosides. However, the authors do not discuss the revealed differences between extracts in their inhibition activity and what particular compounds could contribute to such differences (Solomon-Wisdom et al., 2011).

It is generally assumed that the antibacterial activity of various *Ficus* species can be explained due to the presence of secondary metabolites that are probably responsible for the tests organism susceptibility to them. Indeed, many authors have commented that the photochemical screening of leaves and stem bark extracts of various *Ficus* species revealed the presence of alkaloids, balsams, carbohydrates, flavonoids, free anthraquinones, tanins, glycosides, terpenes, resins, sterols and saponins. The presence of alkaloids and flavonoids both reveals its activity against pathogenic bacteria and suggests a role in the limitation of fungal infection, given that many flavonoids exhibit antifungal activity (Cushnie and Lamb, 2005). Furthermore, it is interesting that antibacterial flavonoids might be having multiple cellular targets, rather than one specific site of action. One of their molecular actions is to form a complex with proteins through nonspecific forces such as hydrogen bonding and hydrophobic effects, as well as by covalent bond formation (Cowan, 1999). The B ring of the flavonoids may intercalate or form a hydrogen bond with the stacking of nucleic acid bases and further lead to inhibition of DNA and RNA synthesis in bacteria. Thus, their mode of antimicrobial action may be related to their ability to inactivate microbial adhesins, enzymes, cell envelope transport proteins, and so forth. Lipophilic flavonoids may also disrupt microbial membranes (Cowan, 1999).

Several flavonoids including apigenin, galangin, flavone and flavonol glycosides, isoflavones, flavanones, and chalcones have been shown to possess potent antibacterial activity (Cushnie and Lamb, 2005). In addition, several high-quality investigations have examined the relationship between flavonoid structure and antibacterial activity and these are in close agreement. The activity of quercetin, for example, has been at least partially attributed to inhibition of DNA gyrase. It has also been proposed that sophoraflavone G and (-)-epigallocatechin gallate inhibit cytoplasmic membrane function and that licochalcones A and C inhibit energy metabolism (Cushnie and Lamb, 2005). Moreover, the crude extracts of plants are pharmacologically more active than their isolated active principles due to the synergistic effects of various components present in the whole extract (Padmanabhan et al., 2012).

CONCLUSIONS

The ethanolic extracts of *Ficus* species have mild antibacterial properties against MBL-producing *P. aeruginosa*. The most effective 16 plants at least causing a zone of inhibition 11-15 mm were *F. malayana*, *F. hispida*, *F. erecta*, *F. natalensis* subsp. *natalensis*, *F. pumila*, *F. benghalensis*, *F. benjamina* 'Reginald', *F. luschanthiana*, *F. mysorensis* 'Black Velvet', *F. lyrata*, *F. natalensis* subsp. *leprieurii*, *F. mysorensis*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina*, *F. craterostoma*, and *F. sur*. The unique plant that controlled pathogen growth was *F. malayana* exhibiting inhibition zone of 15 mm. These results form a good basis for further pharmacological investigations of medicinal effects of *Ficus* species. Further work needs to be done on these extracts including fractionation to isolate active constituents and subsequent pharmacological evaluation. These findings should stimulate the search for novel, natural products such as new antibacterial and antifungal agents. In addition, they should be subjected to pharmacological evaluations with the aim of assessing their *in vivo* efficacy, toxicity, potential adverse effects, interactions, and contraindications.

Acknowledgements. This study was carried out during Olha Kasiyan's Scholarship Program supported by The International Visegrad Fund in the Department of Zoology, Institute of Biology and Environmental Protection, Pomeranian University in Slupsk (Poland). We thank The International Visegrad Fund for the supporting our study.

REFERENCES

1. Adebayo E.A., Ishola O.R., Taiwo O.S., Majolagbe O.N., Adekeye B.T. 2009. Evaluations of the methanol extract of *Ficus exasperata* stem bark, leaf and root for phytochemical analysis and antimicrobial activities. African Journal of Plant Science, 3(12): 283-287.
2. Al Askari G., Kahouadji A., Khedid K., Ouaffak L., Mousaddak M., Charof R., Mennane Z. 2013. *In vitro* antimicrobial activity of aqueous and ethanolic extracts of leaves of *Ficus carica* collected from five different regions of Morocco. Journal of Materials and Environmental Science, 4(1): 33-38.
3. Atindehou K.K., Koné M., Terreaux C., Traore D., Hostettmann K., Dosso M. 2002. Evaluation of the antimicrobial potential of medicinal plants from the Ivory Coast. Phytotherapy Research, 16: 497-502.
4. Bauer A.W., Kirby W.M., Sherris J.C., Turck M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am. J. Clin. Pathol., 45(4): 493-496.
5. Berg C.C., Corner E.J.H. 2005. Moraceae (*Ficus*). In: Neteboom H.P. (ed.) Flora Malesiana, Ser. 1, Vol. 17, Part 2. National Herbarium Nederland, Leiden, pp. 1-730.

6. Brummit R.K., Powell C.E.P. (Eds.) 1992. Authors of plant names. A list of authors of scientific names of plants, with recommended standard forms of their names, including abbreviations. Kew, 732 p.
7. Cabrera C., Artacho R., Giménez R. 2006. Beneficial effects of green tea – a review. J. Am. Coll. Nutr., 25(2): 79-99.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement, M100-S24. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
9. Cook J.M., Rasplus J.-Y. 2003. Mutualists with attitude: coevolving fig wasps and figs. Trends in Ecology & Evolution, 18(5): 241-248.
10. Cowan M.M. 1999. Plant products as antimicrobial agents. Clin. Microbiol. Rev., 12(4): 564-582.
11. Cushnie T.P., Lamb A.J. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. Int. J. Antimicrob. Agents, 26(5): 343-356.
12. Doosti M., Ramazani A., Garshasbi M. 2013. Identification and characterization of metallo- β -lactamases producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in University Hospital from Zanjan Province, Iran. Iran Biomed. J., 17(3): 129-133.
13. Essien E.E., Newby J.M., Walker T.M., Ogunwande I.A., Setzer W.N., Ekundayo O. 2016. Essential oil constituents, anticancer and antimicrobial activity of *Ficus mucoso* and *Casuarina equisetifolia* leaves. American Journal of Essential Oils and Natural Products, 4(1): 1-6.
14. Forbes B.A., Sahm D.F., Weissfeld A.S. 2002. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 11. St. Louis: Mosb Inc, pp. 389-397.
15. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. 2008. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. Phytomedicine, 15(8): 639-652.
16. Lansky E.P., Paavilainen H.M. 2011. Figs: the genus *Ficus*. In: Hardman R. (ed.) Traditional herbal medicines for modern times, Vol. 9. CRC Press, Boca Raton, pp. 1-357.
17. Lepsanovic Z., Libisch B., Tomanovic B., Nonkovici Z., Balogh B., Füzi M. 2008. Characterisation of the first VIM metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in Serbia. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 55(4): 447-454.
18. Livermore D.M. 2002. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin. Infect. Dis., 34(5): 634-640.
19. Nair R., Chanda S. 2006. Activity of some medicinal plants against certain pathogenic bacterial strains. Indian Journal of Pharmacology, 38(2): 142-144.
20. Nair R., Chanda S.V. 2007. Antibacterial activities of some medicinal plants of the western region of India. Turkish Journal of Biology, 31: 231-236.
21. Okoth D.A., Chenia H.Y., Koorbanally N.A. 2013. Antibacterial

and antioxidant activities of flavonoids from *Lannea alata* (Engl.) Engl. (Anacardiaceae). *Phytochem. Lett.*, 6: 476-481.

22. Oliver A. 2017. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: Role of high-risk clones in multidrug resistance. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 35(3): 137-138.

23. Padmanabhan P., Jangle S.N. 2012. Evaluation of *in-vitro* anti-inflammatory activity of herbal preparation, a combination of four medicinal plants. *Int. J. App. Basic Med. Res.*, 2: 109-116.

24. Potron A., Poirel L., Nordmann P. 2015. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 45(6): 568-585.

25. Safiullah S.G., Shazia S., Fouzia F., Ummara H., Arifuddin M., Tasneem M. 2016. Isolation of phytosterols from the methanolic extract of leaves of *Ficus dalhousiae* Miq. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(4): 847-854.

26. Saklani S., Chandra S. 2012. Phytochemical Screening of Garhwal Himalaya Wild Edible Fruit *Ficus palmata*. *Int. J. PharmTech Res.*, 4(3): 1185-1191.

27. Salem M.Z.M., Salem A.Z.M., Camacho L.M., Ali H.M. 2013. Antimicrobial activities and phytochemical composition of extracts of *Ficus* species: An overview. *Afr. J. Microbiol. Res.*, 7(33): 4207-4219.

28. Shahidi F., Yeo J. 2018. Bioactivities of Phenolics by Focusing on Suppression of Chronic Diseases: A Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(6).

29. Solomon-Wisdom G.O., Shittu G.A., Agboola Y.A. 2011. Antimicrobial and phytochemical screening activities of *Ficus sur* (Forssk). *New York Science Journal*, 4(1): 15-18.

30. Tekwu E.M., Pieme A.C., Beng V.P. 2012. Investigations of antimicrobial activity of some Cameroonian medicinal plant extracts against bacteria and yeasts with gastrointestinal relevance. *Journal of Ethnopharmacology*, 142: 265-273.

31. Tkachenko G., Buyun L., Osadovskyy Z., Truhan, M., Sosnowski Ye., Prokopiv A., Goncharenko V. 2016. *In vitro* screening of antimicrobial activity of ethanolic extract obtained from *Ficus lyrata* Warb. (Moraceae) leaves. *Agroecological Journal*, 2: 155-160.

32. Tkachenko H., Buyun L., Osadowski Z., Honcharenko V., Prokopiv A. 2017. The antimicrobial efficacy of ethanolic extract obtained from *Ficus benghalensis* L. (Moraceae) leaves. *Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality*, 1: 438-445.

33. Tkachenko H., Buyun L., Osadowski Z., Kasiyan O., Honcharenko V., Prokopiv A. 2016. *In vitro* anti-*Candida albicans* efficacy of ethanolic extracts obtained from the leaves of some *Ficus* species (Moraceae). *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини»*, Випуск 1-2 (13): 65-76.

34. Tkachenko H., Buyun L., Osadowski Z., Prokopiv A., Honcharenko V. 2017. Studies on antibacterial activity of *Ficus binnendijkii* Miq. (Moraceae) leaf extract. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка (Інтродукція та збереження рослинного різноманіття), 1(35): 57-61.

35. Tkachenko H., Buyun L., Osadowski Z., Terech-Majewska E., Honcharenko V., Prokopiv A. 2017. Comparative study of antimicrobial efficacy of the ethanolic leaf extract of *Ficus benghalensis* L. (Moraceae) against bacterial fish pathogens. Słupskie Prace Biologiczne, 14: 209-228.

36. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Osadowski O., Sosnovskiy Y., Honcharenko V., Prokopiv A. 2016. *In vitro* antibacterial efficacy of *Ficus* spp. against fish pathogen, *Pseudomonas fluorescens*. Materials of the International Forum “The Current State and Prospects for the Development of Aquaculture in the Caspian Region”, dedicated to the 85th anniversary of Dagestan State University and the 75th anniversary of Professor F. Magomayev. Ed. F. Magomayev, S. Chalayeve, S. Kurbanova, A. Shakhnazova (Makhachkala, 17-19 October, 2016) – Makhachkala, Printing house IPE RD, 2016. – p. 182-189.

37. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Osadowski Z. 2016. Antibacterial activity of ethanolic leaf extracts obtained from various *Ficus* species (Moraceae) against the fish pathogen, *Citrobacter freundii*. Baltic Coastal Zone – Journal of Ecology and Protection of the Coastline 20: 117-136.

38. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Osadowski Z. 2016. *In vitro* antimicrobial activity of ethanolic extracts obtained from *Ficus* spp. leaves against the fish pathogen *Aeromonas hydrophila*. Arch. Pol. Fish., 24: 219-230.

39. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Osadowski Z., Honcharenko V., Prokopiv A. 2016. Anti-*Pseudomonas fluorescens* efficacy of ethanolic extracts derived from the leaves of various *Ficus* species (Moraceae). Słupskie Prace Biologiczne, 13: 295-316.

40. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Osadowski Z., Sosnovskiy Y., Honcharenko V., Prokopiv A. 2016. The antimicrobial activity of some ethanolic extracts obtained from *Ficus* spp. leaves against *Aeromonas hydrophila*. Труды ВНИРО (Trudy VNIRO), 162: 172-183.

41. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Osadowski Z., Sosnovskiy Y., Honcharenko V., Prokopiv A. 2016. *In vitro* antibacterial efficacy of various ethanolic extracts obtained from *Ficus* spp. leaves against fish pathogen, *Pseudomonas fluorescens*. In: Globalisation and regional environment protection. Technique, technology, ecology. Scientific editors Tadeusz Noch, Wioleta Mikołajczewska, Alicja Wesołowska. Gdańsk, Gdańsk High School Publ., 2016. – P. 265-286.

42. Tkachenko H.M., Buyun L.I., Osadowski Z., Honcharenko V.I., Prokopiv A.I. 2017. Antimicrobial screening of the ethanolic leaves extract of

Ficus carica L. (Moraceae) – an ancient fruit plant. Інтродукція рослин (Plant introduction), 1(73): 78-87.

43. Tkachenko H., Buyun L., Terech-Majewska E., Sosnovskiy Y., Honcharenko V., Prokopiv A. 2016. *In vitro* inhibition of *Aeromonas hydrophila* growth by ethanolic extracts obtained from leaves of various *Ficus* species (Moraceae). Proceedings of V Scientific and Practical Conference of International Association of Parasitologists «Parasitic systems and parasitocoenoses of animals» (24-27 June 2016, Vytebsk, Republic Belarus). Vytebsk, pp. 231-234.

44. Yong D., Lee K., Yum J.H., Shin H.B., Rossolini G.M., Chong Y. 2002. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. J. Clin. Microbiol., 40: 3798-3801.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА IN VITRO ЭТАНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛИСТЬЕВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ФИКУСА (MORACEAE) ПРОТИВ В-ЛАКТАМАЗО ПРОДУЦИРУЮЩИХ ШТАММОВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Галина Ткаченко¹, Анна Горальчик¹, Ольга Касиян², Людмила Буюн³,
Виталий Гончаренко⁴, Андрей Прокопів^{4,5}, Збигнев Осадовський¹

¹ Інститут біології і захисту оточуючої середовища,
Поморський університет в Слупську, Слупськ, Польща;

² Львівський національний медичинський університет
ім. Данила Галицького, Львів, Україна;

³ Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришко
НАН України, Київ, Україна;

⁴ Львівський національний університет
ім. Івана Франка, Львів, Україна

⁵ Ботанічний сад ім. Івана Франка,
Львівський національний університет, Львів, Україна

Появление мультирезистентных штаммов микроорганизмов усиливает необходимость поиска новых соединений, способных преодолевать резистентные бактерии. Лекарственные растения являются важным ресурсом биологически активных веществ, и в последнее десятилетие огромное количество работ было посвящено оценке антимикробных свойств растений во всем мире, что дает возможность получения молекул, которые можно использовать в качестве природных антисептиков и антимикробных средств в медицине. Несколько важных видов фикуса были выбраны для оценки их антимикробной эффективности против ме-

малло-β-лактамаз (MBL), продуцирующих *Pseudomonas aeruginosa*. На этом фоне проведено изучение *in vitro* антимикробной активности этанольных экстрактов различных видов фикуса. Листья *F. aspera* G. Forst, *F. barteri* Sprague, *F. benghalensis* L., *F. benjamina* L., *F. benjamina* 'Reginald', *F. binnendijkii* (Miq.) Miq., *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. binnendijkii* 'Amstel King', *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. carica* L., *F. craterostoma* Mildbr. & Burret, *F. cyathistipula* Warb., *F. deltoidea* Jack, *F. drupacea* Thunb., *F. drupacea* 'Black Velvet', *F. elastica* Roxb., *F. elastica* 'Variegata', *F. elastica* var. *rubra* L.H.Bailey & E.Z.Bailey, *F. erecta* Thunb., *F. erecta* var. *sieboldii* (Miq.) King, *F. formosana* Maxim., *F. hispida* L.f., *F. johannis* subsp. *afghanistanica* (Warb.) Browicz, *F. lingua* Warb. ex De Wild. & T.Durand, *F. luschanthiana* (Miq.) Miq., *F. lyrata* Warb., *F. lyrata* 'Bambino', *F. macrophylla* Desf. ex Pers., *F. malayana* C.C.Berg & Chantaras., *F. microcarpa* L.f., *F. monckii* Hassl., *F. mucoso* Welw. ex Ficalho, *F. mysorensis* B.Heyne ex Roth, *F. mysorensis* 'Black Velvet', *F. natalensis* Hochst. subsp. *natalensis*, *F. natalensis* Hochst. subsp. *leprieurii* (Miq.) C.C. Berg, *F. palmeri* S.Watson, *F. platypoda* (Miq.) A. Cunn. ex Miq., *F. pumila* L., *F. religiosa* L., *F. retusa* L., *F. rubiginosa* Desf. ex Vent., *F. sagittata* J. Koenig ex Vahl, *F. septica* Burm. f., *F. sur* Forssk., *F. sycomorus* L., *F. tinctoria* subsp. *gibbosa* (Blume) Corner, *F. vasta* Forssk., *F. villosa* Blume, *F. virens* Aiton были собраны в Национальном ботаническом саду им. М.М. Гришко (Киев, Украина) и Ботаническом саду Львовского национального университета им. Ивана Франка (Львов, Украина). Неочищенные экстракты листьев фикуса тестировали на антимикробную активность с использованием метода диффузии дисков Кирби-Бауэра. Антибактериальную активность определяли путем измерения чистой зоны ингибирования (мм). Наши результаты показали, что этанольные экстракты видов фикуса обладают слабым антибактериальными свойствами по отношению к MBL-продуцирующему *P. aeruginosa*. Наиболее эффективными были 16 растений, вызывающими зону ингибирования 11-15 мм: *F. malayana*, *F. hispida*, *F. erecta*, *F. natalensis* subsp. *natalensis*, *F. pumila*, *F. benghalensis*, *F. benjamina* 'Reginald', *F. luschanthiana*, *F. mysorensis* 'Black Velvet', *F. lyrata*, *F. natalensis* subsp. *leprieurii*, *F. mysorensis*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina*, *F. craterostoma*, and *F. sur*. Уникальным растением, которое контролировало рост патогена, было *F. malayana*, демонстрирующее зону подавления 15 мм. Изученные растения показали, что они потенциально богаты антимикробными соединениями. Тысячелетнее использование этих растений в народной медицине предполагает, что они представляют экономичную и безопасную альтернативу для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. Наибольший антибактериальный потенциал видов *Ficus* можно объяснить количеством присутствующих флавоноидов и взаимодействием различных полифенолов. Эти результаты служат

хорошей основой для дальнейших фармакологических исследований лекарственных эффектов разных видов фикуса. Необходимо провести дальнейшее исследование с этими экстрактами, включающее фракционирование, чтобы выделить активные компоненты и провести последующую фармакологическую оценку. Эти результаты должны стимулировать поиск новых натуральных продуктов, таких как новые антибактериальные и противогрибковые средства.

Ключевые слова: металло- β -лактамазы (MBL) продуцирующие *Pseudomonas aeruginosa*, антибактериальная активность, зона подавления, диск диффузионный, метод Кирби-Бауэра, виды *Ficus*, этанольные экстракты.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ IN VITRO ЕТАНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ, ОДЕРЖАНИХ З ЛИСТЯ РІЗНИХ ВИДІВ ФІКУСНИХ (МОРАКЕА) ПРОТИ В-ЛАКТАМАЗО ПРОДУКУЮЧИХ ШТАМІВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Галина Ткаченко¹, Анна Горальчик¹, Ольга Касіян², Людмила Буюн³, Віталій Гончаренко⁴, Андрій Прокопів^{4,5}, Збігнєв Осандський¹

¹ Інститут біології та охорони навколишнього середовища, Поморський університет у Слупську, Слупськ, Польща;

² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна;

³ Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришка НАН України, Київ, Україна;

⁴ Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

⁵ Ботанічний сад Львівського національного університету імені Івана Франка, Львів, Україна.

Поява мультирезистентних штамів мікроорганізмів підсилює необхідність пошуку нових сполук, здатних долати стійкі бактерії. Лікарські рослини є важливим ресурсом біологічно активних речовин, і протягом останнього десятиліття велику кількість робіт було присвячено в усьому світі оцінці антимікробних властивостей рослин, що дають можливість отримання молекул, які можна використовувати як природні антисептики і антимікробні засоби в медицині. Кілька важливих видів *Ficus* були відібрані для оцінки їх антимікробної ефективності проти метало- β -лактамаз (MBL), продукуючих *Pseudomonas aeruginosa*. На цій основі була

зроблена спроба вивчити *in vitro* антимікробну активність етанольних екстрактів різних видів фікуса. Листки *F. aspera* G. Forst, *F. barteri* Sprague, *F. benghalensis* L., *F. benjamina* L., *F. benjamina* 'Reginald', *F. binnendijkii* (Miq.) Miq., *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. binnendijkii* 'Amstel King', *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. carica* L., *F. craterostoma* Mildbr. & Burret, *F. cyathistipula* Warb., *F. deltoidea* Jack, *F. drupacea* Thunb., *F. drupacea* 'Black Velvet', *F. elastica* Roxb., *F. elastica* 'Variegata', *F. elastica* var. *rubra* L.H.Bailey & E.Z.Bailey, *F. erecta* Thunb., *F. erecta* var. *sieboldii* (Miq.) King, *F. formosana* Maxim., *F. hispida* L.f., *F. johannis* subsp. *afghanistanica* (Warb.) Browicz, *F. lingua* Warb. ex De Wild. & T.Durand, *F. luschanthiana* (Miq.) Miq., *F. lyrata* Warb., *F. lyrata* 'Bambino', *F. macrophylla* Desf. ex Pers., *F. malayana* C.C.Berg & Chantaras., *F. microcarpa* L.f., *F. monckii* Hassl., *F. mucoso* Welw. ex Ficalho, *F. mysorensis* B.Heyne ex Roth, *F. mysorensis* 'Black Velvet', *F. natalensis* Hochst. subsp. *natalensis*, *F. natalensis* Hochst. subsp. *leprieurii* (Miq.) C.C. Berg, *F. palmeri* S.Watson, *F. platypoda* (Miq.) A. Cunn. ex Miq., *F. pumila* L., *F. religiosa* L., *F. retusa* L., *F. rubiginosa* Desf. ex Vent., *F. sagittata* J. Koenig ex Vahl, *F. septica* Burm. f., *F. sur* Forssk., *F. sycomorus* L., *F. tinctoria* subsp. *gibbosa* (Blume) Corner, *F. vasta* Forssk., *F. villosa* Blume, *F. virens* Aiton були зібрані в Національному ботанічному саду ім. М.М. Гришка (Київ, Україна) та ботанічному саду Львівського національного університету ім. Івана Франка (Львів, Україна). Сирі екстракти *Ficus* spp. листя випробовували на антимікробну активність з використанням дифузійного методу Кірбі-Бауера. Антибактеріальну активність визначали шляхом вимірювання чіткої зони інгібування (мм). Наші результати показали, що етанольні екстракти видів фікуса володіють слабкими антибактеріальними властивостями проти (MBL) продукуючих *P. aeruginosa*. Найбільш ефективними були 16 рослин, що викликають зону інгібування 11-15 мм: *F. malayana*, *F. hispida*, *F. erecta*, *F. natalensis* subsp. *natalensis*, *F. pumila*, *F. benghalensis*, *F. benjamina* 'Reginald', *F. luschanthiana*, *F. mysorensis* 'Black Velvet', *F. lyrata*, *F. natalensis* subsp. *leprieurii*, *F. mysorensis*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina*, *F. craterostoma*, and *F. sur*. Унікальною рослиною, що контролювала зростання патогена з зоною інгібування 15 мм, була *F. malayana*. Вивчені рослини показали, що вони є потенційно багаті антимікробними сполуками. Тисячолітнє використання цих рослин у народній медицині свідчить про те, що вони являють собою економічну та безпечну альтернативу для лікування інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*. Найбільший антибактеріальний потенціал видів фікусів можна пояснити кількістю присутніх флавоноїдів та взаємодією різних поліфенолів. Ці результати є доброю основою для подальших фармакологічних досліджень лікарських ефектів різних видів фікуса. Необхідно провести подальшу роботу щодо цих екстрактів, включаючи фракціонування для виділення

активних компонентів і подальшу фармакологічну оцінку. Ці висновки повинні стимулювати пошук нових, природних продуктів, таких як нові антибактеріальні та протигрибкові засоби.

Ключові слова: метало- β -лактамази (MBL) продукуючі *Pseudomonas aeruginosa*, антибактеріальна активність, зона інгібування, диск дифузійний, метод Кірбі-Бауера, *Ficus* spp., етанольні екстракти

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ГРУПИ ХІНОЛОНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Г.І. Яськів

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

Проведено аналіз наукової інформації щодо антибактеріальних препаратів групи хінолонів. Висвітлено фармакологічну активність та особливості біологічної дії фторованих та нефторованих хінолонів.

Ключові слова: антибактеріальні препарати, фторовані та нефторовані хінолони, особливості біологічної дії.

Хінолони та його похідні займають поважне місце серед лікарських засобів із-за широкого спектру біологічної дії [1]. Володіють антибактеріальною [2], протипухлинною [3], протисудомною [4], знеболювальною [5], протиалергічною [6], протималярійною [7, 8], антигістамінною [9], протитуберкульозною [10] і антиастматичною активністю [11]. Хінолонові сполуки також проявляють протигельмінтну активність, рекомендуються для лікування гельмінтозів людей, тварин і птиць. Ефективні проти личинок *Ascaris suum*, *Trichostrongylus colubriformis* овець, тощо [12].

Препарати групи хінолонів, використовуються у клінічній практиці з початку 60-х років, за механізмом дії принципово відрізняються від інших антимікробних препаратів (АМП), що визначає їх активність до стійких штамів мікроорганізмів. Хінолони включають дві основні групи препаратів, які принципово відрізняються за структурою, активністю, фармакокінетикою та переліком показів до застосування: нефторовані хінолони та фторхінолони. Існує декілька класифікацій хінолонів, хоча жодна з них не є загальноприйнятою. Найбільш вживаною є класифікація в основу якої покладено дві складові: клінічна ефективність АМП у порівнянні з попередником та час введення його у медичну практику. Згідно робочої класифікації, запропонованої R. Quintiliani (1999), хінолони поділяють на чотири покоління:

I генерація – хіноліни I покоління - нефторовані хіноліни, похідні нафтиридину: кислоти налідиксова (неграм), оксолінієва (грамурин), піпемідієва (палій, піпемідин);

II генерація - хінолони II покоління (фторовані хінолони чи фторхінолони I покоління): ломефлоксацин (окацин, ломадей), норфлоксацин (ютибід), офлоксацин (флоксан), пефлоксацин (абактал), ципрофлоксацин (цифрам, ципринол);

III генерація - хінолони III покоління (чи фторхінолони II покоління, “респіраторні” фторхінолони, антипневмококові фторхінолони): левофлоксацин (таванік, лефлоцин), спарфлоксацин (спарфло);

IV генерація - хінолони IV покоління (чи фторхінолони III покоління, “респіраторні” фторхінолони, які додатково впливають на анаеробні бактерії: моксифлоксацин (авелокс), геміфлоксацин (фактив, гемікс), гатифлоксацин (тебрис) [13, 14].

За хімічною будовою хінолони є похідними карбонових кислот. Основний механізм дії хінолінів пов’язаний з їх високою здатністю проникати всередину бактеріальної клітини з подальшим інгібуванням ферментів відповідальних за синтез ДНК і поділ клітини. Проте існують відмінності між фторхінолонами і нефторованими антимікробними препаратами. Фторхінолонам властиві більш виражені бактеріоцидні властивості, ніж нефторованим препаратам. У молекулі кожного похідного хінолону є фрагмент піридону, який визначає основний механізм їх антимікробної дії. За рахунок цього фрагменту відбувається блокування специфічних, життєво важливих для бактеріальної клітини ферментів, які забезпечують нормальну роботу генетичного апарату – ДНК-гірази (топоізомерази II типу та топоізомерази IV типу). ДНК-гіраза закручує і розкручує суперспіраль ДНК у процесі транскрипції і реплікації, зчитування генетичної інформації та поділу клітини. Таким чином, фермент здійснює упорядковану укладку бактеріальної хромосоми. Хінолони проявляють вибірккову блокаду ДНК-гірази, внаслідок чого порушується цілісність нитки ДНК, і відповідно, поділ клітини. [13].

Окреме місце у структурі хінолонів займають нефторовані хінолони, похідні 8-оксихіноліну. 8-оксихіноліни мають певну структурну схожість із хінолонами, однак суттєво відрізняються у механізмах протимікробної дії. У молекулярній будові 8-оксихінолінів відсутній фрагмент піридону, що взаємодіє з топоізомеразами бактерій і визначає їх особливості. Основний механізм антимікробної дії препаратів групи 8-оксихіноліну ґрунтується на їх здатності до хелатування двовалентних катіонів металів (Fe, Cu, Zn, Mg, Mn) на поверхневих структурах мікробної стінки, змінюючи її проникність [15-17], функціональність, інгібуючи адгезивну експресію й бактеріальну прив’язку до епітеліальних клітин сечовивідних шляхів [18-20]. Встановлено також, що 8-оксихіноліни посилюють процеси вільнорадикального окислення в протоплазмі прокаріотичних клітин, а також наділені здатністю селективно інгібувати у мікробних клітинах обмін нуклеїнових кислот, впливаючи на РНК-залежну-ДНК-полімеразу [21-23]. Найбільш відомим представником цієї групи є 5-нітро-8-оксихінолін (Нітроксолін, 5-НОК, Нібіол, Нітрокс, 5-Nitrox, 5-Nitroxine, BAS 58, Nibiol, Noxin, Uritrol).

Спектр дії 8-оксихінолінів – грампозитивні (стафілококи, стрептококи, зокрема – гемолітичні, *Streptococcus pneumoniae* і ентерококи, коринебак-

терії, *Bacillus subtilis*) і грамнегативні (гонококи, кишкова паличка, протей, клебсієли, сальмонели, шигели, ентеробактерії) бактерії, мікобактерії туберкульозу, трихомонади, амеби, гриби роду *Candida*, дерматофіти, плісеньві гриби, деякі збудники глибоких мікозів. Стійкість мікроорганізмів до цих препаратів розвивається повільно, що дозволяє комбінувати їх з сульфаніламидами та протигрибковими антибактеріальними препаратами [24-28].

Проте, слід виділити грамнегативні бактерії сімейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а також *Haemophilus* spp. і *Neisseria* spp., які добре чутливі до нефторованих хінолінів. Оксолінова і піпемідинова кислоти, крім того, активні щодо *S. aureus* і деяких штамів *P. aeruginosa*, але це не має клінічного значення.

Хінолони I генерації добре всмоктуються у кишково-шлунковому тракті, міцно зв'язуються з білками плазми крові, через те погано проникають у тканини. Не створюють терапевтичних концентрацій у крові, органах і тканинах. Виділяються переважно нирками у вигляді активних і неактивних метаболітів (налідиксова і оксолінова кислоти) чи у незміненому вигляді (піпемідова кислота, 5-нітро-8-оксихінолін). Максимальні концентрації в сечі досягаються в середньому через 3-4 год.

Враховуючи параметри фармакокінетики, дані препарати використовують в основному для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема гострого циститу, уретриту, простатиту, а також для профілактики частих їх рецидивів (зокрема у жінок) по 400 мг 2 рази на добу. При цьому слід пам'ятати, що їх не слід призначати при гострому пієлонефриті. Піпемідову кислоту застосовують також як місцевий уроантисептик у супозиторіях по 200 мг на ніч протягом 7-10 днів. Налідиксову кислоту використовують також для лікування кишкових інфекцій викликаних шигелами, бактеріальних ентероколітів [13, 14, 29].

Фторхінолони II покоління дозволені для клінічного застосування з початку 80-х років, III-IV покоління з середини 90-х років. Мають значно ширший спектр протимікробної дії. Вони активні відносно ряду грампозитивних аеробних бактерій (*Staphylococcus* spp.), більшості штамів грамнегативних, в тому числі *E.coli* (включаючи ентеротоксигенні штами), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp. Крім того, фторхінолони, як правило, активні щодо бактерій, стійких до хінолонів I покоління. Фторхінолони III і, особливо, IV покоління високоактивні, більш ніж препарати II покоління, відносно пневмококів, щодо внутрішньоклітинних збудників (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M.tuberculosis*, *M. avium* та ін.), анаеробних бактерій (моксифлоксацин). При цьому не зменшується їх активність щодо грамнегативних бактерій. У зв'яз-

ку з високою активністю даної генерації фторхінолонів (III, IV покоління) щодо збудників бактеріальних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів їх іноді називають «респіраторними» фторхінолонами [14].

Фторхінолони, на відміну від нефторованих хінолонів, мають великий об'єм розподілу, створюють високі концентрації в органах і тканинах, проникають всередину клітин [30, 31]. Виняток становить норфлоксацин, найбільш високі рівні якого відзначаються в кишківнику, сечовивідних шляхах і передміхуровій залозі. Найбільших тканинних концентрацій досягають офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин і пефлоксацин проходять через гематоенцефалічний бар'єр, досягаючи терапевтичних концентрацій. Ступінь метаболізму залежить від фізико-хімічних властивостей препарату: найбільш активно біотрансформується пефлоксацин, найменш активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. З калом виводиться від 3-4 % до 15-28 % прийнятої дози. Період напіввиведення у різних фторхінолонів у людей коливається від 3-4 год (норфлоксацин) до 12-14 год (пефлоксацин, моксифлоксацин) і навіть до 18-20 год (спарфлоксацин). При порушенні функції нирок період напіввиведення ЛЗ подовжується.

Усім новим фторхінолонам властивий широкий спектр активності, що дозволяє застосовувати їх при різноманітних інфекціях, включаючи інфекції респіраторної системи, сечовивідних шляхів, шкіри і м'яких тканин [32]. Фторхінолони – єдині пероральні препарати резервного ряду, які мають бактерицидну дію проти *M. tuberculosis* (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин і спарфлоксацин) [33,34].

Побічні ефекти на тлі прийому хінолонів, в тому числі ФХ виникають у 3-17 % пацієнтів. Найбільш типовими реакціями, які загальні для всіх хінолонів є побічні реакції зі сторони шлунково-кишкового тракту: печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея; ЦНС: ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми; алергічні реакції: висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація (найбільш характерна для ломефлоксацина і спарфлоксацина) [35].

Характерними для хінолонів I покоління можуть бути гематологічні реакції (тромбоцитопенія, лейкопенія; при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - гемолітична анемія), холестатична жовтяниця, гепатит. Фторхінолони - найбільш часто викликають кандидоз слизової оболонки порожнини рота і / або вагінальний кандидоз, псевдомембранозний коліт, рідко можуть викликати порушення опорно-рухового апарату (артропатія, артралгія, міалгія, тендиніт, тендовагініт), проявляти нефротоксичну (кристалурія, транзиторний нефрит) та кардіотоксичну дію (порушення серцевого ритму, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі) [35, 36].

Підсумок оглядового аналізу літературних даних щодо спільних властивостей та особливостей фторованих і нефторованих хінолонів з узагальненням та виділенням ключових моментів характерних для кожної з цих груп відображено у таблиці.

Таблиця

Порівняльна характеристика фторованих і нефторованих хінолонів

Фторхінолони	Нефторовані хінолони
За хімічною будовою хінолони є похідними карбонових кислот	
У молекулярній структурі наявний фрагмент піридону	У молекулярній структурі відсутній фрагмент піридону
Основний механізм дії пов'язаний з їх високою здатністю проникати всередину бактеріальної клітини з подальшим інгібуванням ферментів відповідальних за синтез ДНК (топоізомерази II типу та топоізомерази IV типу) і поділ клітини	Основний механізм антимікробної дії ґрунтується на їх здатності до хелатування двовалентних катіонів металів (Fe, Cu, Zn, Mg, Mn) на поверхневих структурах мікробної стінки, впливаючи на її проникність, функціональність, інгібуючи адгезивну експресію й бактеріальну прив'язку до епітеліальних клітин сечовивідних шляхів. Селективна здатність впливати на мікробну РНК-залежну-ДНК-полімеразу
Широкий антимікробний спектр: грампозитивні і грамнегативні аеробні та анаеробні бактерії, мікобактерії, мікоплазми, хламідії, рикетсії, борелії	Обмежений антимікробний спектр: переважна активність відносно Enterobacteriaceae
Виражений постантибіотичний ефект	Постантибіотичний ефект слабкий чи відсутній
Висока біодоступність при прийманні в середину	Низька біодоступність при прийманні в середину
Швидке всмоктування у травному тракті, тривале перебування в організмі, хороше проникнення в органи, тканини і клітини, елімінація нирковим і позанирковим шляхом	Низькі концентрації у сироватці крові, погане проникнення в органи, тканини і клітини; високі концентрації у сечі та фекаліях
Застосування всередину і парентерально	Застосування тільки всередину
Широкі показання до призначення: бактеріальні інфекції різної локалізації, хламідіози, мікобактеріози, рикетсіози, бореліоз. Системна дія при генералізованих інфекціях	Обмежені показання до призначення: інфекції сечовивідних шляхів, деякі кишкові інфекції (дизентерія, ентероколіт). Відсутність системної дії при генералізованих інфекціях
Побічні реакції спільні для обох груп:	
зі сторони шлунково-кишкового тракту: печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея; ЦНС: ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, алергічні реакції: висип, свербіж	зі сторони шлунково-кишкового тракту: печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея; ЦНС: ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, алергічні реакції: висип, свербіж

Можливі характерні для кожної з груп побічні реакції	
Найбільш часто викликають кандидоз слизової оболонки порожнини рота і / або вагінальний кандидоз, псевдомембранозний коліт, рідко можуть викликати порушення опорно-рухового апарату (артропатія, артралгія, міалгія, тендиніт, тендовагініт), проявляти нефронтотоксичну (кристалурія, транзиторий нефрит), гепатотоксичну та кардіотоксичну дію (порушення серцевого ритму, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі), парестезії, тремор, судоми, ангіоневротичний набряк	Гематологічні реакції (тромбоцитопенія, лейкопенія; при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - гемолітична анемія), холестатична жовтяниця
Відносно добра переносимість	Добра переносимість
Хондротоксичність	Хондротоксичність
Застосування у дорослих хворих; обмеження до призначення в педіатрії (у період росту і формування кістково-суглобової системи)	Застосування у дорослих хворих і в педіатрії (після 5 років)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1 Kamal M El-Gamal. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Polyfunctionally Heterocyclic Compounds Bearing Quinoline Moiety. Organic Chem Curr Res, 2016;5(3) doi: 10.4172/2161-0401.1000168.

2. Kamal MG. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New Polyfunctionally Substituted Heterocyclic Compounds Derived from 2-cyano-N-(3-cyanoquinolin-2-yl) acetamide. J Org Chem, 2015;5:1-9. doi:10.5923/j.ajoc.20150501.01.

3. Kouznetsov VV, Puentes CO, Bohorques ARR, Zacchino SA, Sortino M, et al. A Straight-forward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7H-Indino [2,1-C] Quinoline Derivatives via Three-Component Imino Diels-Alder Reaction. Lett Org Chem, 2006;3(4):300-4. doi:10.2174/157017806776114595.

3. Kamal MG. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New Polyfunctionally Substituted Heterocyclic Compounds Derived from 2-cyano-N-(3-cyanoquinolin-2-yl) acetamide. J Org Chem, 2015;5:1-9. doi:10.5923/j.ajoc.20150501.01.

4. Guan LP, Jin QH, Tian GR, Chai KY, Quan ZS (2007) Synthesis of some quinoline-2(1H)-one and 1, 2, 4 - triazolo [4,3-a] quinoline derivatives as potent anticonvulsants. J Pharm Pharm Sci. 2007;10(3):254-62.

5. Kumar S, Singhal V, Roshan R, Sharma A, Rembhotkar GW () Piperine inhibits TNF- α induced adhesion of neutrophils to endothelial monolayer through suppression of NF- κ B and I κ B kinase activation. Eur J Pharmacol, 2007;575(1-3): 177-86. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.056.

6. Pingle MS, Vartale SP, Bhosale VN, Kuberkar SV. A convenient synthesis of 3-cyano-4-imino-2-methylthio-4H-pyrimido [2,1-b] [1,3] benzothiazole and its reactions with selected nucleophiles. *Arkivoc*, 2006;10:190-8.

7. Wright CW, Addae-Kyereme J, Breen AG, Brown JE, Cox MF. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents. *J Med Chem*, 2001;44(19):3187-94.

8. Chakravarti SS, Sen PK, Choudhari S, Das M (1985) *Ind J Chem* 248, 737.

9. Freek LA, Martin JL, Willson R. *J Am Chem Soc* 946, 68, 1285.

10. Kumar A, Fernandes J, Kumar P. Synthesis, Antimicrobial and Antitubercular Activities of Some Novel Carboxamide Derivatives of 2-Quinolones. *Orient J Chem* 2014;30(4). Available from: <http://www.orientjchem.org/?p=5318>.

11. Lee CH, Lee H. Relaxant effect of quinoline derivatives on histamine-induced contraction of the isolated guinea pig trachea. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2011;54(1):118-23. <https://doi.org/10.3839/jksabc.2011.017>.

12. Ядлош О.М. Солі хінолінію як біологічно активні речовини / О.М. Ядлош, Б.М. Гуцуляк, О.Л. Яцків // Вісник Прикарп. Національного університету ім. Василя Стефаника. Серія Хімія. – 2012. – В. 15. – С. 73 – 80.

13. Синтетичні протимікробні засоби різної хімічної структури [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://studlib.info/medicina/149-sintetichni-protimikrobnii-zasobi-riznoi-khimichnoi-strukturi/>

14. Страчунский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлов СН. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2007.

15. Bourlioux P, Karam D, Amgar A, Perdiz M. Relationship between the chelating activity of nitroxoline, bacterial surface hydrophobicity and the reduction of bacterial adherence [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1989;37:600-4.

16. Pelletier C, Prognon P, Latrache H, Villart L, Bourlioux P. Microbiological effects of divalent metal ions interaction with nitroxoline [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1994;42:406-11.

17. Pelletier C, Prognon P, Bourlioux P. Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroxoline against *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:707-13. doi:10.1128/AAC.39.3.707.

18. Karam D, Amgar A, Bourlioux P. Inhibition of bacterial adherence from uropathogenic *Escherichia coli* strains by the urine of patients treated by nitroxoline [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1988;36:452-5.

19. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. Reduction of bacterial adherence by nitroxoline on epithelial cells and on urinary catheter surfaces [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1989;37:451-4.

20. Oliviero L, Perdiz M, Bourlioux P. Direct effect of nitroxoline in the reduction of bacterial adherence on urinary catheter [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1990;38:455-8.

21. Похідні фторхінолону [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://studlib.info/medicina/27858-pokhidni-ftorkhinolonu/>
22. Fraser RS, Creanon J. Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline. *Eur. J. Biochem.* 1974;46:67-73.
23. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Weidner W, Wagenlehner CM et al. Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(2):713-21. doi: 10.1128/AAC.02147-13.
24. Jacobs MR, Robinson RG, Koornhof HJ. Antibacterial activity of nitroxoline and sulphamethizole alone and in combination in urinary tract infections. *S Afr Med J.* 1978;54:959-62.
25. National Antibiotic Susceptibility Testing Committee (Germany): Nitroxoline. Rationale for the NAK Clinical Breakpoints. [Electronic resource] Available from: http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nakdeutschland/Nitroxoline_rationale_V_1.0_31012014.pdf
26. Bonissol C, Pua K, Stoiljkovic B. In vitro activity of nitroxoline on urogenital mycoplasmas [Article in French]. *Pathol Biol (Paris).* 1966;34:1001-5.
27. Amgar A. Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas. *J Chemother.* 1989;4:226-8.
28. Hernández Molina JM, Llosá J, Ventosa A. In vitro activity of nitroxoline against clinical isolates of *Candida* species. *Mycoses.* 1991;34:823-5.
29. Kurt G, Naber K.G, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14:628 Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0628-7>.
30. Сироштан А. Гатиджем - эффективный антибактериальный препарат группы фторхинолонов. *Аптека,* 2005;400(511):5.
31. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова — Москва, 2002.
32. Andrews J, Khair O, Honeybourne D. et al. Concentrations of gemifloxacin in potential sites of respiratory infection in patients following once-daily 320 mg dosing for 4 days prior to diagnostic bronchoscopy (12th Eur. Congr. Clin. Microb. Inf. Dis., Milan, 2002). *Clin. Microb. Inf.* - 2002. - 8 (Suppl. 1).
33. Richeldi L, Covi M, Ferrara G. et al. Clinical use of Levofloxacin in the long-term treatment of drug resistant tuberculosis. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2002;57:39-43.
34. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and the resistance. *Lancet Infect. Dis.* 2003;3:43.

35. Козачок НН, Селюк МН, Бычкова СА. Фторхинолоны — взгляд в будущее. *Internal medicine*, 2007;5(5) [Электронный ресурс] . Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/3015/>

36. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ*, 2001;322-46.

REFERENCES

1 Kamal M El-Gamal. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Polyfunctionally Heterocyclic Compounds Bearing Quinoline Moiety. *Organic Chem Curr Res*, 2016,5(3) doi: 10.4172/2161-0401.1000168.

2. Kamal MG. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New Polyfunctionally Substituted Heterocyclic Compounds Derived from 2-cyano-N-(3-cyanoquinolin-2-yl) acetamide. *J Org Chem*, 2015,5:1-9. doi:10.5923/j.ajoc.20150501.01.

3. Kouznetsov VV, Puentes CO, Bohorques ARR, Zacchino SA, Sortino M, et al. A Straight-forward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7H-Indino [2,1-C] Quinoline Derivatives via Three-Component Imino Diels-Alder Reaction. *Lett Org Chem*, 2006,3(4):300-4. doi:10.2174/157017806776114595.

4. Guan LP, Jin QH, Tian GR, Chai KY, Quan ZS (2007) Synthesis of some quinoline-2(1H)-one and 1, 2, 4 - triazolo [4,3-a] quinoline derivatives as potent anticonvulsants. *J Pharm Pharm Sci*. 2007;10(3):254-62.

5. Kumar S, Singhal V, Roshan R, Sharma A, Rembhotkar GW () Piperine inhibits TNF- α induced adhesion of neutrophils to endothelial monolayer through suppression of NF- κ B and I κ B kinase activation. *Eur J Pharmacol*, 2007,575(1-3): 177-86. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.056.

6. Pingle MS, Vartale SP, Bhosale VN, Kuberkar SV. A convenient synthesis of 3-cyano-4-imino-2-methylthio-4H-pyrimido [2,1-b] [1,3] benzothiazole and its reactions with selected nucleophiles. *Arkivoc*, 2006;10:190-8.

7. Wright CW, Addae-Kyereme J, Breen AG, Brown JE, Cox MF. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents. *J Med Chem*, 2001;44(19):3187-94.

8. Chakravarti SS, Sen PK, Choudhari S, Das M (1985) *Ind J Chem* 248, 737.

9. Freek LA, Martin JL, Willson R. *J Am Chem Soc* 946, 68, 1285.

10. Kumar A, Fernandes J, Kumar P. Synthesis, Antimicrobial and Antitubercular Activities of Some Novel Carboxamide Derivatives of 2-Quinolones. *Orient J Chem* 2014;30(4). Available from: <http://www.orientjchem.org/?p=5318>.

11. Lee CH, Lee H. Relaxant effect of quinoline derivatives on histamine-induced contraction of the isolated guinea pig trachea. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2011;54(1):118-23. <https://doi.org/10.3839/jksabc.2011.017>.

12. Yadlosh OM, Hutsuliak BM, Yatskiv OL. Quinoline salts as biologically active substances. *Visnyk Prykarp. Natsionalnoho universytetu im. Vasylya Stefanyka. Seriya Khimiia*, 2012;15:73-80 (in Ukrainian).

13. Synthetic antimicrobial agent of various chemical structures [Article in Ukrainian]. [Electronic resource] : Available from : <https://studlib.info/medicina/149-sintetichni-protimikrobni-zasobi-riznoi-khimichnoi-strukturi/>

14. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. Practical Guide to Anti-infective Chemotherapy, 2007 (in Russian).

15. Bourlioux P, Karam D, Amgar A, Perdiz M. Relationship between the chelating activity of nitroxoline, bacterial surface hydrophobicity and the reduction of bacterial adherence [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1989;37:600-4.

16. Pelletier C, Prognon P, Latrache H, Villart L, Bourlioux P. Microbiological effects of divalent metal ions interaction with nitroxoline [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1994;42:406-11.

17. Pelletier C, Prognon P, Bourlioux P. Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroxoline against *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:707-13. doi:10.1128/AAC.39.3.707.

18. Karam D, Amgar A, Bourlioux P. Inhibition of bacterial adherence from uropathogenic *Escherichia coli* strains by the urine of patients treated by nitroxoline [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1988;36:452-5.

19. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. Reduction of bacterial adherence by nitroxoline on epithelial cells and on urinary catheter surfaces [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1989;37:451-4.

20. Oliviero L, Perdiz M, Bourlioux P. Direct effect of nitroxoline in the reduction of bacterial adherence on urinary catheter [Article in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1990;38:455-8.

21. Derivatives of fluoroquinolone [Article in Ukrainian]. [Electronic resource] : Available from : <https://studlib.info/medicina/27858-pokhidni-ftorkhinolonu/>

22. Fraser RS, Creanon J. Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline. *Eur.J. Biochem*. 1974;46:67-73.

23. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Weidner W, Wagenlehner CM et al. Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014;58(2):713-21. doi: 10.1128/AAC.02147-13.

24. Jacobs MR, Robinson RG, Koornhof HJ. Antibacterial activity of nitroxoline and sulphamethizole alone and in combination in urinary tract infections. *S Afr Med J*. 1978;54:959-62.

25. National Antibiotic Susceptibility Testing Committee (Germany): Nitroxoline. Rationale for the NAK Clinical Breakpoints [Electronic resource]. Available from: http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nakdeutschland/Nitroxoline_rationale_V_1.0_31012014.pdf

26. Bonissol C, Pua K, Stoiljkovic B. In vitro activity of nitroxoline on urogenital mycoplasmas [Article in French]. Pathol Biol (Paris). 1966;34:1001-5.
27. Amgar A. Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas. J Chemother. 1989;4:226-8.
28. Hernández Molina JM, Llosá J, Ventosa A. In vitro activity of nitroxoline against clinical isolates of Candida species. Mycoses. 1991;34:823-5.
29. Kurt G, Naber K.G, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. BMC Infectious Diseases. 2014;14:628 Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0628-7>.
30. Siroshstan A. Gatijen - effective antibacterial drug of the fluoroquinolone group. Apteka, 2005;400(511):5 (in Russian).
31. Practical Guide to Anti-infective Chemotherapy. Pod red. L.S. Strachunskogo, YuB. Belousova, SN. Kozlova. Moskva, 2002. (in Russian).
32. Andrews J, Khair O, Honeybourne D. et al. Concentrations of gemifloxacin in potential sites of respiratory infection in patients following once-daily 320 mg dosing for 4 days prior to diagnostic bronchoscopy (12th Eur. Congr. Clin. Microb. Inf. Dis., Milan, 2002). Clin. Microb. Inf. - 2002. - 8 (Suppl. 1).
33. Richeldi L, Covi M, Ferrara G. et al. Clinical use of Levofloxacin in the long-term treatment of drug resistant tuberculosis. Monaldi Arch. Chest. Dis, 2002;57:39-43.
34. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and the resistance. Lancet Infect. Dis, 2003;3:43.
35. Kozachok NN, Selyuk MN, Bichkova SA. Fluoroquinolones – a look into the future. Internal medicine, 2007;5(5) [Article in Ukrainian]. [Electronic resource] : Available from : <http://www.mif-ua.com/archive/article/3015>.
36. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. BMJ, 2001:322-46.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ХИНОЛОНОВ **(обзор литературы)**

А. Яскив

*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, м. Львов*

Проведен анализ научной информации по антибактериальным препаратам группы хинолонов. Освещены фармакологическая активность и особенности биологического действия фторированных и нефторированных хинолонов.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, фторированные и нефторированные хинолоны, особенности биологического действия.

ANTIBACTERIAL PREPARATIONS OF THE CHINOLONE GROUP (literature review)

G.I. Yaskiv

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The analysis of scientific information on antibacterial preparations of the quinolone group was conducted. The pharmacological activity and features of biological action of fluorinated and non-fluorinated quinolones are highlighted.

Key words: *antibacterial preparations, fluorinated and non-fluorinated quinoline, peculiarities of biological action.*

УСКЛАДНЕНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ПОЛІОНІХОМІКОЗ З ВТОРИННОЮ ІНКАРНАЦІЄЮ НІГТЯ: АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ДОСВІДУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Вергун А.Р., Кульчицький В.В., Паращук Б.М.,
Ковальська М.Є., Вергун О.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Піднігтьові форми оніхомікозу, як відомо, мають тенденцію до розвитку оніходеструкції та вторинної інкарнації. У переважній більшості хворих на “хірургічний” оніхомікоз наявне формування піднігтьового гіперкератозу, вrostання нігтьової пластини у цих пацієнтів носить вторинний характер. Нами вдосконалено і впроваджено авторську схему комплексного лікування, на основі антимікотичної терапії, комбінованої з хірургічної елімінацією нігтьових пластин при поліоніхомікозі з інкарнацією нігтів. Основну групу становили 325 пацієнтів. Контрольна група включала 171 випадок оніходеструкції. Розроблено схему комплексного лікування ускладнених мікотичних уражень з вторинною інкарнацією нігтів ($\chi^2=17, 35, p=0, 0221$) з впровадженням ад'ювантної та протирецидивної системної терапії ітраконазолом, виконанням етапних операційних втручань – розкриття гнійних вогнищ та видалення уражених нігтьових пластин через оніхолізовані структури ($\chi^2=27, 43, p<0, 01$), яка дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування тяжкого ускладненого та поєданого оніхомікозу з 82, 46% до 87, 38%.

Ключові слова. *Деструктивний оніхомікоз, вторинна інкарнація, антимікотична терапія, комплексне лікування, видалення уражених нігтів, протирецидивні заходи.*

Піднігтьові форми оніхомікозу, хірургічна оніхопатологія включає групу нозологічних форм ускладнених мікотично-асоційованих уражень нігтьової фаланги, – нігтя та навколонігтьових тканин; оніхомікози, вторинні вrostання нігтя (ВН) та гнійні ускладнення є проблемними внаслідок комбінованих уражень та ускладнень [1-4, 8, 15, 18], що нерідко потребують поєднання консервативного й операційного лікування. Комплексне лікування хворих на тяжкі грибові ураження, ускладнений деструктивний оніхомікоз (УДО) з множинними ураженнями нігтів та інкарнацією [4, 5, 7-10], детермінує видалення нігтьових пластин [4-6, 8, 13-16, 18] та застосування антимікотичної терапії [9-12], є актуальною проблемою амбулаторної хірургії та дерматології. Нашими попередніми дослідження-

ми отримані нові дані та проаналізована ефективність окремих методик операційних втручань [16], ізольовано та в сукупності з іншими методами комплексного лікування, особливості перебігу післяопераційного періоду при ізольованих та комбінованих ураженнях.

Мета роботи. Вдосконалити, оптимізувати і імплементувати в клінічну практику авторську схему комплексного лікування з антимікотичною терапією, комбінованою з хірургічної елімінацією мікотично уражених інкаринованих нігтів.

Матеріал та методи. Набір пацієнтів здійснено на клінічних хірургічних базах кафедри сімейної медицини (хірургічне відділення комунальної 2 міської поліклініки м. Львова, хірургічне відділення комунальної 2 міської поліклініки м. Львова, хірургічне відділення поліклініки комунальної 4 міської клінічної лікарні м. Львова, відділення паліативної допомоги комунальної 4 міської клінічної лікарні м. Львова). Преспективний матеріал за 10-річний період (2006-2016 рр) становив 496 випадків мікотичних оніходеструкцій та УДО з ВН: 320 чоловіків та 176 жінок та був розділений за методами хірургічного лікування на 17 статистичних субвбірок, а за застосованими базовими системними антимікотичними препаратами – на 3 субвбірки (групу флюконазолу, групу тербінафіну та групу ітраконазолу. Вік прооперованих хворих – від 35 до 72 років. Основну групу становили 325 пацієнтів – 172 чоловіки та 153 жінки віком 43-68 років. Контрольна група включала 171 випадок УДО, що були проліковані за «класичними» схемами. Усі субвбірки були статистично подібними та співставимими за віковим та гендерним складом. У відповідності щодо нозологічних форм та клінічних варіантів ураження хворі з хірургічною оніхопатологією (загальна вибірка) розділені на окремі статистичні сукупності. Для вивчення результатів операційних втручань у пізньому післяопераційному періоді застосовано стандартизоване анкетне опитування пацієнтів згідно принципів доказової медицини з застосуванням АСПО – Windows–сумісної автоматизованої системи підготовки та проведення опитування, розробленої за участю доцента Вергуна А.Р. Метою проведення такого опитування є отримання значення вектора факторів для конкретного пацієнта.

Результати та обговорення. Пік частоти мікотичних уражень з ВН припадав на субвбірки осіб середнього віку 40-50 років та на осіб віком 50-60 років. Найчастішими варіантами морфологічних змін нігтьових пластин були: локальний і тотальний оніхолізіс, який констатовано у 636 осіб – 69,21%; ВН стверджено у 414 – 45,05% загальної вибірки, неускладнений оніхокриптоз переважно стверджено у осіб віком 30-40 років, (ступінь впливу, $\chi^2=24,12$, рівень значимості, $p=0,028$); тотальне гіпертрофічне грибкове ураження з формуванням піднігтьового гіперкератозу або оніхогрифозу, $\chi^2=20,41$, $p<0,01$ та субоніхеальної дерматофітоми, внаслідок ком-

пресії центральної частини нігтя детермінує вторинну інкарнацію [1, 3, 7], $\chi^2=20,87$, $p<0,01$.

Деструктивні ускладнені мікотичні оніхеальні ураження стверджено у хворих, віком 5-95 років, піднігтьовий гіперкератоз та оніхогрифоз констатовано відповідно у 21,87% та 5,22% клінічних спостережень оніхії (ступінь впливу, $\chi^2=20,13$, рівень значимості, $p<0,01$), діагностика яких ґрунтується на оцінці морфологічних змін нігтя та навколонігтьових тканин, визначенні індексу оніходеструкції (ступінь впливу, $\chi^2=24,12$, рівень значимості, $p=0,028$), застосуванні комплексу морфологічних, рентгенологічних, бактеріо- і мікологічних досліджень з урахуванням клінічної схожості грибкових і негрибкових уражень ($\chi^2=27,41$, $p<0,01$), а також їх поєднань, згідно з патогенезом, які часто є причиною значних труднощів щодо вторинної інкарнації ($\chi^2=17,35$, $p=0,0221$), призводили до рецидивів та вторинних компресійних ускладнень (92 випадки – 22,22% інкарнацій), коефіцієнт Спірмена (ρ) у досліджуваних групах 0,552; інвалідизуючі ускладнення (остеомиеліт) констатовано у 15 осіб. У випадках УДО діагностовано вторинну інкарнацію нігтів ($\chi^2=17,35$, $p=0,0221$), коефіцієнт Спірмена (ρ) у досліджуваних групах 0,552-0,617 внаслідок компресії гіперкератоїдними масами та дерматофітомою центральної частини мікотично змінених нігтів. У хворих на оніхомікоз, асоційований із вторинним ВН, було наявне тотальне гіпертрофічне грибкове ураження з формуванням піднігтьового гіперкератозу або оніхогрифозу $\chi^2=20,41$, $p<0,01$ та субоніхеальної дерматофітоми, що ускладнює мобілізацію та хірургічне видалення уражених нігтів [2, 6, 9]. У переважної більшості пацієнтів (87,1% вибірки) застосовано операційне лікування УДО з ВН з протирецидивними компонентами – двох або трикомпонентне, доповнене висіченням патологічно змінених епоніхеальних тканин або (та) механічною абразійною або (та) коагуляційною парціальною матриксектомією. При наявності поліоніхомікозу, УДО з ураженням більше 4 нігтьових пластин та ураження інших структур стопи (кисті) хірургічну санацію розділено на декілька етапів [4, 13, 15-18]. Одномоментно видаляли не більше чотирьох нігтьових пластин. У випадку наявності іншої мікотично-асоційованої патології одномоментно виконували не більше двох симультанних операцій та видаляли не більше трьох нігтьових пластин. Вибір послідовності операційних втручань здійснено за їх ургентністю [5, 10, 16]. Мобілізовано уражені УДО та піднігтьовим гіперкератозом нігтьові пластини від нігтьового ложа через гіперкератоїдні маси та оніхолізовані структури $\chi^2=27,43$, $p<0,01$, тупим шляхом до ретроніхеального (заднього нігтьового) валика з фіксацією за дистальний край ВН. Здійснено оніхектомію. повне видалення нігтьової пластини (вірогідної різниці між антиінкарнаційною ефективністю окремих способів ексцизії виявлено не було, $p>0,05$) шляхом мобілізації через патологічно змінені структури (основна група) з подальшим послідов-

ним, поетапним розкриттям гнійних вогнищ, додатковим висіканням залишених патологічно змінених епоніхеальних тканин, санацією піднігтьового гіперкератозу (ступінь впливу, $\chi^2=20,41$, рівень значимості, $p<0,01$), видаленням дерматофітоми з протирецидивним виконанням маргінальної матриксектомії в ділянці ВН ($\chi^2=18,21$, $p<0,01$), як окремого протирецидивного компоненту, що попереджує виникнення пізніх компресійних ускладнень, зокрема у 75% клінічних спостережень мікотичних уражень [11, 14], ступінь впливу, $\chi^2=38,56$, рівень значимості, $p<0,01$. Нігтьове ложе та епоніхеальні канали санували від залишків відшарованих епідермальних структур. Синуси та епоніхеальні канали санували ложечкою Фолькмана та стерильним пушером. Виконували двобічну парціальну маргінальну матриксектомію повздовжнім механічним висіченням та діатермокоагуляцією росткової зони та матриксу мікотичного гіперкератозного нігтя в ділянках інкарнацій. Коагуляційний детрит санували вишкрібанням [7, 12, 16] наконечником стерильної лопатки педикюрної РЕ-60. Залишені мікотично змінені ділянки нігтів щоденно сановано циклопіроксвмісними антимікотичними лаками [8-12, 16] з метою попередження ре- або мікст-інфекції, а також з ціллю профілактики подальшої фрагментації нігтів. Перев'язки виконували через день з обробкою операційних ран розчином полівідону йоду (до повної епітелізації ран) та застосуванням лініменту тербінафіну (до повного відростання нігтів) з санацією інших залишених (невидалених) нігтів [11, 18] шляхом нанесення антимікотичного лаку через день протягом 3 місяців.

Найбільш ефективними методами системної антимікотичної терапії вважаємо пульс-терапію флуконазолом, ітраконазолом та тербінафіном (флуконазол застосовано у 16% вибірки), тербінафін – у 17,95% вибірки) та ітраконазол у стандартних фунгіцидних концентраціях – у інших 20,24% вибірки), що забезпечує при наявності деструкції клінічне видужання у 45-60% хворих; серед місцевих препаратів оптимальним було застосування тербінафіну, що дозволяє досягти при комбінованій терапії понад 75% повного видужання при УДО ($\chi^2=22,13$, $p<0,01$), включаючи комбіновані випадки з виникненням ВН; антимікотичними лаками (аморолфіном – амодермом або циклопіроксом) сануємо залишені ділянки мікотично уражених нігтів з метою профілактики реінфекції операційних ран [7-10, 12, 16].

У терміни від 4 місяців до 1 року у 6,77% хворих на УДО з вrostанням спостерігалися ранні компресійні рецидиви, що підтверджено також результатами ретроспективного АСПО анкетного опитування. Важливим критерієм для вибору лікувальної тактики, прогнозування ускладнень [8-14], перебігу післяопераційного періоду [1-9], ризику розвитку рецидиву [1-3, 13, 14, 16, 18] є наявність ускладнень інкарнації нігтя, $\chi^2=17,15$, $p=0,02$, а також фонових захворювань [11-18], $\chi^2=12,75-22,25$, $p<0,01$. Найбільшу частоту серед причин рецидиву ВН на фоні оніхомікотично-

го ураження становить відповідно відмова від проведення парціальної матриксектомії [1-5, 16] (36% рецидивних спостережень) та травматичне виконання оніхектомії (інші 30% рецидивів) [4, 10, 15].

Нами запропоновані способи хірургічного лікування неускладнених, ускладнених та поєднаних випадків інкарнації нігтя, які захищені патентами України; застосування парціальної матриксектомії рекомендоване у всіх випадках (при умовах мікотичної контамінації – шляхом діатермокоагуляції) як основний антирецидивний захід, що є складовим трьохкомпонентних операційних втручань, які дозволяють зменшити кількість післяопераційних компресійних рецидивів, $\chi^2=31,23$, $p<0,01$ до 1-3% загальної вибірки клінічних спостережень. Добру ефективність комплексного лікування констатовано у 87,38% пацієнтів основної та у 82,46% контрольної групи. Вторинні показники ефективності (клінічне вилікування, клінічна ефективність, повне вилікування та загальна оцінка результатів лікування, що давали хворий і лікар методом АСПО анкетування) також оцінювалися у всіх хворих. По всіх цих показниках первинні результати пульс-терапії та фракційних періодів комбінованого лікування можна трактувати як приблизно однакові (показник p становив 0,0574), що свідчить про приблизно однакову ефективність базових системних антимікотиків. У хворих на УДО та ВН основної групи, яким видалено нігтьові пластини через оніхолізовані структури терміни загоєння (кіркування) операційних ран становили 11-20 днів (середня тривалість загоєння – 16 днів), у групі контролю – 15-25 днів (середня тривалість загоєння – 21 день); тобто у пацієнтів з УДО, яким здійснено оніхектомію через оніхолізовані структури, терміни загоєння оніхектомічних ран були меншими. Наявність вогнищ оніхолізу і розпаду ділянок гіперкератозу, що призводить до відшарування частини нігтьової пластини, (32,54% загальної вибірки) на нашу думку, обґрунтовує доцільність виконання малотравматичної оніхектомії через оніхолізовані структури з одномоментним послідовним видаленням дерматофітоми та ділянок вrostання з епоніхеальними валиками, нігтьова пластина мобілізується через патологічно змінені структури, чим досягається зменшення інтраопераційної травми неуражених ділянок нігтьового ложа, ($\chi^2=20,13$, $p<0,01$), зменшується ризик контамінації прилеглих структур, ($\chi^2=27,41$, $p<0,01$), коефіцієнт Спірмена (ρ) взаємності від аналізованого чинника 0,624-0,692, що призводить до швидкого зменшення інтенсивності больового синдрому [14, 16, 18] та вираженості патологічного процесу, покращення загального стану хворих, детермінує пришвидшення загоєння ранової поверхні у післяопераційному періоді.

Висновки. Блокоподібна епоніхектомія і парціальна маргінальна матриксектомія в ділянці інкарнацій є протирецидивними заходами ($\chi^2=18,21$, $p<0,01$) та становлять невід’ємні елементи трьохкомпонентного радикаль-

ного операційного лікування вторинних вростань внаслідок наявності деструктивного поліоніхомікозу. Це дозволяє зменшити вірогідність грубих порушень хірургічної техніки при мобілізації уражених нігтів та зменшує ризик виникнення післяопераційних інкарнаційних компресійних рецидивів. Видалення уражених нігтів у хворих на деструктивний поліоніхомікоз, ускладнений інкарнацією та ускладнений мікотичний піднігтьовий гіперкератоз і оніхогрифоз доцільно проводити через оніхолізовані структури з одномоментним видаленням дерматофітоми, гіперкератозів ($\chi^2=20,41$, $p<0,01$), ділянок вrostання та гіпергрануляцій. Причинами незадовільних результатів комплексного лікування оніхопатології, що призводять до повторних ВН є неврахування морфологічних особливостей мікотичного піднігтьового гіперкератозу при видаленні нігтя та інших відомих способів хірургічного лікування (ступінь впливу, $\chi^2=22,18$, рівень значимості, $p<0,01$), травматичне виконання оніхектомії при мікотичних ураженнях – 16,9% субвибірки інкарнацій, невиконання парціальної матриксектомії при інкарнаціях в умовах мікотичної контамінації – 44,62% субвибірки рецидивів, недостатня санація патологічно зміненого епоніхія – 6,99% субвибірки повторних інкарнацій, неефективне застосуванням антимікотичної терапії комбінованих уражень нігтя з поліоніхомікозом – 11,35% субвибірки інкарнацій. Погіршності хірургічної техніки становили – 74,73% серед причин рецидивування інкарнацій, включаючи випадки, комбіновані з піднігтьовим гіперкератозом або оніхогрифозом ($\chi^2=20,13$, $p<0,01$), що були основними факторами розвитку рецидивів у пізньому післяопераційному періоді. Розроблену схему комплексного лікування ускладнених мікотичних уражень з вторинною інкарнацією нігтів ($\chi^2=17,35$, $p=0,0221$) з впровадженням ад'ювантної та протирецидивної системної терапії ітраконазолом, виконанням етапних операційних втручань – розкриття гнійних вогнищ та видалення уражених нігтьових пластин через оніхолізовані структури ($\chi^2=27,43$, $p<0,01$), яка дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування тяжкого ускладненого та поєданого оніхомікозу з 82,46% до 87,38% рекомендовано застосовувати при тяжких множинних резистентних ускладнених випадках мікотичних уражень нігтів.

REFERENCES

1. Aydin N., Kocaoglu B., Esemeli T. Partial removal of nail matrix in the treatment of ingrowing toe nail // Acta Orthop Traumatol Turc. 2008. V. 42, N3. P. 174-177.
2. Baran R., Heneke E. Matricectomy and nail ablation // Hand. Clin. 2002. V. 18, N 4. P. 693-696. discussion 697.
3. Bristow I, Baran R, Score M. Rapid Treatment of Subungual Onychomycosis Controlled Micro Nail Penetration and Terbinafine Solution // J

Drugs Dermatol. 2016. V. 15, N8. P. 974-978.

4. Burkhart C. N., Burkhart CG., Gupta A. K. Dermatophytoma: recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. V. 47, № 4. P. 629 – 631.

5. Chang P, Meaux T. Onychogryphosis: A Report of Ten Cases // Skinmed. 2015 V. 13, N5. P. 355-359.

6. Farrelly P. , Minford J., Jones M. Simple operative management of ingrown toenail using bipolar diathermy // Eur. J. Pediatr. Surg. 2009. V. 19, N5. P. 304-306.

7. Goettmann S., Zarea I., Moulonguet I. Onychomatricoma with pterygium aspect: unusual clinical presentation // Acta Derm Venereol. 2006. V. 86, N4. P. 369-370.

8. Grassbaugh J. A, Mosca V. S. Congenital ingrown toenail of the hallux // J. Pediatr Orthop. 2007. V. 27, N8. P. 886-889.

9. Gupta A. K, Foley K. A, Versteeg S. G. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes // Mycopathologia. 2017. V. 182, N1-2. P. 127-141.

10. Gupta A, Simpson F. Device-based therapies for onychomycosis treatment // Skin Therapy Lett. 2012. V. 17, N9. P. 4-9.

11. Gupta A. K, Studholme C. How do we measure efficacy of therapy in onychomycosis: Patient, physician, and regulatory perspectives // J. Dermatolog Treat. 2016. V. 27, N6. P. 498-504.

12. Kataria P., Sharma G., Thakur K. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onychomycosis / P. Kataria, G. Sharma, K. Thakur [et al]. // Expert Opin Drug Deliv. 2016. V. 13, N7. P. 937-952.

13. Li J., Hong G., Chen Z. Clinical study on treatment of obstinate ingrown nail with distal phalanx of great toe and soft tissue orthopaedics // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2007. V. 21, N9. P. 982-984.

14. Peralta L., Morais P. Great toenail deformity—case studies // Aust. Fam Physician. 2012. V. 41, N6. P. 408-409.

15. Rusmir A., Salerno A. Postoperative infection after excisional toenail matrixectomy: a retrospective clinical audit // J. Am. Podiatr. Med Assoc. 2011. V. 101, N4. P. 316-322.

16. Vergun A. R., Parashchuk B. M., Krasnyi M. R., Vergun O. M., Kit Z. M., Shalko I. V. Destructive complicated polyonychomycosis and nail incarnation: clinical and biochemical parallels (case series) / A. R. Vergun [et al.] // Вісник наукових досліджень. 2018. № 2. С. 66-73.

17. Zeichner J. A. Onychomycosis to Fungal Superinfection: Prevention Strategies and Considerations // J. Drugs Dermatol. 2015. V. 14, N10, Suppl. P. 32-34.

18. Zuber T. J. Ingrown toenail removal // Am. Fam. Physician. 2002. Vol. 65, N 12. P. 2547-2554.

ОСЛОЖНЕННЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПОЛИОНИХОМИКОЗ С ВТОРИЧНОЙ ИНКАРНАЦИЕЙ НОГТЕЙ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Вергун А.Р., Кульчицкий В.В., Паращук Б.М.,
Ковальская М.Е., Вергун О.М.
Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого*

Подногтевые формы онихомикоза, как известно, имеют тенденцию к развитию ониходеструкции и вторичной инкарнации. У подавляющего большинства больных на «хирургический» онихомикоз имеется формирование подногтевого гиперкератоза, врастание ногтевой пластины в этих пациентов носит вторичный характер. Нами усовершенствована и внедрена авторская схема комплексного лечения, на основе антимикотической терапии, комбинированной с хирургической элиминацией ногтевых пластин при полионихомикозе с инкарнацией ногтей. Основную группу составили 325 пациентов. Контрольная группа включала 171 случаев ониходеструкций. Разработана схема комплексного лечения осложненных микотических поражений с вторичной инкарнацией ногтей ($\chi^2 = 17,35$, $p = 0,0221$) с использованием адьювантной и противорецидивной системной терапии итраконазолом, выполнением этапных операционных вмешательств – раскрытием гнойных очагов и удалением пораженных ногтевых пластин через онихолизированные структуры ($\chi^2 = 27,43$, $p < 0,01$), которая позволяет повысить эффективность комплексного лечения тяжелого осложненного и сочетанного онихомикоза с 82,46% до 87,38%.

Ключевые слова: *Деструктивный онихомикоз, вторичная инкарнация, противогрибковая терапия, комплексное лечение, удаление пораженных ногтей, противорецидивные мероприятия.*

COMPLICATED DESTRUCTIVE POLYONYCHOMYCOSIS WITH SECONDARY NAIL INKARNATION: THE ANALYSIS OF CLINICAL EXPERIENCE OF COMPLEX TREATMENT

*Vergun A.R., Kulchytskyi V.V., Parashchuk B.M., Kovalska ME, Vergun O.M.
Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

Some destructive forms of onychomycosis are known to develop onychodystrophy and secondary incarnation. In the overwhelming majority of patients with «surgical» onychomycosis there is a formation of subnail hyperkeratosis, the nail plate ingrowth in these patients is secondary. We have

used and implemented the author's scheme of complex treatment, based on antimycotic therapy, combined with surgical elimination of nail plates with polynychomycosis with nails incarnation. The main group was 325 patients. The control group included 171 cases of nail destruction. The scheme of complex treatment of complicated mycotic lesions with secondary nails incarnation ($\chi^2 = 17, 35, p = 0, 0221$) with the introduction of adjuvant and antirecessionary systemic therapy with itraconazole, the implementation of stage surgical interventions, the elimination of purulent foci and removal of damaged nail plates through onycholized structures ($\chi^2 = 27, 43, p < 0, 01$), which allows to increase the efficiency of complex treatment of some complicated and combined onychomycosis from 82, 46% to 87, 38%.

Key words: *Destructive onychomycosis, secondary incarnation, antimycotic therapy, complex treatment, removal of incarnated nails, anti-relapse measures.*

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

А

Альохіна Т. А. 76

В

Вергун А.Р. 115

Вергун О.М. 115

Г

Грушка О. І. 25, 35

З

Зазуляк Т. С. 35,45

К

Ковальська М.Є. 115

Крупка Н.О. 8

Кузьмінов Б. П. 35, 45, 53

Кузьмінов О. Б. 35, 45

Кульчицький В.В. 115

Л

Лотоцька-Дудик У. Б. 8

П

Паращук Б.М. 115

Платонова І. Л. 53

Призиглей Г. В. 25, 35, 66

Т

Туркіна В. А. 15, 25, 35, 76

Ш

Швец І.А. 45

Я

Ясків Г.І. 53, 103

В

Вуун L. 83

G

Góralczyk A. 83

H

Honcharenko V. 83

K

Kasiyan O. 83

O

Osadowski Z. 83

P

Prokopiv A. 83

T

Tkachenko H. 83

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Формат 60×84/16. Гарнітура Таймс.
Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 12,7875.
Тираж 100 прим.