

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОНОГРАФІЇ
ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ "WILD PANSY"
ТА СТАТТІ ГФ ХІ "ТРАВА ФІАЛКИ"**

Т.М. Гонтова, А.Г. Котов, О.П. Хворост
*Національний фармацевтичний університет
ДП "Український науковий фармакопейний центр якості
лікарських засобів"*

Вступ

Рід Фіалка (*Viola*) родини (*Violaceae*), за даними С.К. Черепанова [16] нараховує близько 114 видів, що поширені в країнах СНД. Деякі види використовуються в народній медицині [3,7,9]. Офіційною ЛРС є лише два види - фіалка триколірна (*Viola tricolor*) та фіалка польова (*Viola arvensis*), що використовують під загальною назвою "трава фіалки" [5]. Траву фіалки застосовують в народній та гомеопатичній медицині [12, 13] при лікуванні захворювань бронхів та легенів [7, 9], а саме бронхіту, пневмонії, плевриту; при лікуванні запальних захворювань сечовивідних шляхів - при циститах та для розчинення конкрементів в нирках [7, 14]; при лікуванні алергічних, запальних захворювань шкіри, таких як дерматит, шкірний висип [6, 7, 18].

В країнах дальнього та ближнього зарубіжжя, в Україні випускають біологічно активні домішки (БАД) до складу яких входить трава ф. триколірної. БАД "Панкрен" (виробник Україна) застосовують для лікування запальних захворювань панкреатичної залози [11]; настойку "Здорова шкіра", гранули "Д-гран" (Україна), "Чиста шкіра плюс" (Нідерланди), краплі "Ломіофлор" (Франція) - для лікування та профілактики дерматологічних захворювань шкіри та слизових оболонок. "Бронхін" (Росія) випускають для лікування захворювань легень та бронхів. [3]. "Ледіс формула екстрадіуретик" (виробник Канада) - засіб для схуднення. В Німеччині виробляють серію гомеопатичних препаратів: *Viola NT*, *Spagyress Viola tric zimp*, *Viola tricolor inj*, *Viola tricolor similiaplex* [3].

Широкий спектр використання трави фіалки зумовлений її хімічним складом [2, 19, 20]. Трава фіалки містить такі групи сполук як вуглеводи, фенольні сполуки, сапоніни, білки, жирну олію, азотисті основи та алкалоїди, вітаміни, макро- та мікроеlementи тощо. В траві фіалки триколірної накопичується до 22% слизу [2], що за експериментальними даними Бубенчикова Р.А., обумовлюють відхаркувальну, протизапальну та анальгетичну дію трави ф. триколірної. З похідних простих фенолів в траві фіалки польової знайдено метиловий естер саліцилової кислоти, арбутин [10], в траві фіалки триколірної - віолотозид [10]. З фенолкарбонових кислот в обох видах були виявлені п-гідроксibenзойна, ванілінова, гентізинова, протокатехова, п-кумарова, 4-гідроксifenілоцтова [15]. З похідних гідроксикоричної кислоти були ідентифіковані кофейна, хлорогенова, ізоферулова, ферулова кислоти [1, 15]. З кумаринів в траві обох видів було ідентифіковано кумарин та скополетин, а в траві ф. польової - дикумарин [15]. Найчисельнішу групу фенольних сполук, визначених в траві фіалки, становили речовини флавоноїдної природи, що проявляли антиоксидантну дію [15]. Флавоноїди представлені такими класами як катехіни, лейкоантоціанідини, антоціанідини, флаванони, флаволи, флавоноли та ізофлавоноїди. За даними Бубенчикова Р. А. кількісний вміст флавоноїдів в траві фіалки триколірної становив та польової становив не менше 4% в перерахунку на рутин [10]. За даними угорських вчених вміст суми флавоноїдів в траві ф. триколірній складав 1,63-2,86%, з них 0,57-1,15% приходилося на рутин, 0,80-0,82% - на віолантин, 0,20-0,75% - на віоларвенсин [15]. Монографії на траву фіалки введено до ряду фармакопей [5, 17], зокрема ГФ СРСР XI видання, Європейської, Британської, Американської, а також до Німецької Гомеопатичної Фармакопеї.

Метою даної роботи було проведення порівняльного аналізу показників якості трави фіалки, регламентованих монографією ЄФ "Wild pansy" та статтею ГФ ХІ "Фіалки трава", узагальнення отриманих даних та визначення необхідного обсягу робіт по розробці монографії до Державної Фармакопеї України (ДФУ) "Трава фіалки".

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були числові показники, що наведені для трави фіалки у монографії ЄФ "Wild pansy" та статті ГФ XI "Трава фіалки".

Отримані результати та їх обговорення

Аналіз проводили згідно вимог до розробки монографій на ЛРС, що затверджені у ГП "Фармакопейний центр" [8].

При порівнянні вимог до трави фіалки, що наведені у статтях ЄФ та ГФ XI було встановлено наступне (див. табл. 1,2). За вимогами ЄФ [17] трава фіалки - це суміш квітучої частини (трава з квітками) фіалки триколірної та фіалки польової, або окремі види, а за статтею ГФ XI [5] - це суміш трави обох видів, зібраних у фазу масового цвітіння. Ідентифікацію сировини за зовнішніми ознаками в ГФ XI наведено до цільної та подрібненої сировини, а в ЄФ - до подрібненої. Описи сировини в статтях незначно відрізняються (див. табл. 1). В статті ГФ XI більш детально описано листя (наведено їх почергове розташування, окремо описані верхні та нижні листки), а в монографії ЄФ - квітки (для кожного виду окремо описані співвідношення розмірів чашечки та віночка, забарвлення пелюсток, а також наведено опис тичинок та маточки).

Мікроскопічні ознаки листя та квіток за статтею ГФ XI вивчають з поверхні, а за монографією ЄФ аналіз проводять на порошок сировини, але опис мікроскопічних ознак листків та квіток співпадає (див. табл. 1). Разом з тим тільки у монографії ЄФ наведено опис форми пилових зерен фіалки триколірної та фіалки польової, а також спіральний та сітчастий типи судин і наявність механічних волокон стебла. Визначення запаху та смаку трави фіалки регламентовано тільки статтею ГФ XI (див. табл. 1).

Подальшу ідентифікацію сировини у ГФ XI за допомогою кольорових групових реакцій та методу хроматографії не проводять. Для ідентифікації в траві фіалки фенольних речовин у ЄФ використовують метод ТШХ із розчином порівняння суміші стандартних зразків кофейної кислоти, рутину і гіперозиду.

За ГФ XI та ЄФ загальними числовими показниками щодо вивчення трави фіалки були: втрата в масі при висушуванні, загальна зола та сторонні домішки. Нормування показників: втрата

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Таблиця 1
Порівняння макроскопічних та мікроскопічних ознак трави фіалки, за статтею ГФ XI та монографією ЄФ

Показники вид сировини	Вимоги ГФ XI «Трава фіалки»	Вимоги ЄФ «Wild pansy»
		трава цільна та подрібнена
стебла	зелені або світло-зелені, проті і галузисті, слабо ребристі, порожнисті, до 25 см завдовжки	ребристі, порожнисті
листя	великими перисторозсіченими або перисторозділеними прилистками; нижні - широкояйцеподібні, верхні - довгасті, по краю тупозубчасті або крупногородчасті, завдовжки до 6 см, завширшки до 2 см	овальні, черешкові, з серцеподібною, подовженою або тупою основою, з ліроподібними прилистками, розділеними посередині
квітки	поодинокі, неправильні; чашечка з 5 зелених чашелистків, віночок з 5 неправильних пелюсток; верхні - фіолетові з 5-7 темними смугами, темносині, білдо-жовті або білдо-фіолетові; середні - сині або світло-жовті; нижні - жовті або світло-жовті; нижня пелюстка більша за інші і має шпорку в основі	на довгих квітконіжках, зигоморфні з 5 овально-ланцетоподібними чашелистками і гострокінцевими зовнішніми придатками, і 5 пелюстками, де нижня перекоде у шпорку; у фіалки польової пелюстки коротші за чашечку, нижня пелюстка забарвлена в крем'яний колір з чорними лініями, 4 верхні пелюстки можуть бути кремового кольору або фіолетово-голубі; у фіалки триколірної пелюстки довші, ніж чашечка, фіолетового кольору і більш або менш відтінені у жовтий. Андроцеї складається з 5 тичинок, що несуть на верхівці придатки, що з'єднані мембраною з 2 шпорами. Грьохгнізда зав'язь має короткий стовпчик і куляста приймочка
плід насіяня	коробочка одногніздна, видовжено-яйцеподібна, що розкривається грьома ступками; насіяня овальні, гладкі, світло-бурі	коричнева, завдовжки 5 - 10 мм, насіяня білдо-жовті, грушоподібної форми біля 1 мм, несуть карункулу

Мікроскопічні ознаки	
епідерма листка	з поверхні - клітини більш звивисті з нижнього боку, ніж з верхньої, проліхи - з обох боків, сточені 3-4 клітинами (аномічним типом)
тип трихом, їх розташування	по жилках та краю листка - прості, ніжно бородавчасті волоски з товстими стінками та загостреним кінцем; по краю листка в поглибленнях між зубцями і на кінчиках зубців - залозисті волоски з багатоклітинною голівкою на широкій багатоклітинній ніжці
епідерма целюстки	має сосочкоподібні вирости;
тип трихом, їх розташування	біля основи середньої та нижньої пелюстки - довгі одноклітинні тулокицеві тонкостінні волоски; на нижній пелюстці при вході до шпорки - звивисті довгі одноклітинні горбкуваті волоски
кристалічні включення	в мезофілі листка та в паренхімі нижньої частини целюсток - чисельні великі друзи оксалату кальцію
пилкові зерна	не визначають
інші ознаки	відсутні
запах, смак	Властивості запах слабкий; смак солодкуватий з слизуватим присмаком

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

в масі при висушуванні та загальна зола, за ЄФ та ГФ XI, незначно відрізняються. Що стосується визначення сторонніх домішок, то ЄФ пред'являє більш жорсткі вимоги до сировини і норму загальний вміст сторонніх домішок в траві фіалки на рівні не більше 3%. Тоді, як за статтею ГФ XI в траві допускається наявність побурілих і потемнілих часток (не більше 7%), органічних домішок (не більше 3%), мінеральних домішок (не більше 1%), побічних домішок (не більше 3%), що загалом складає 13%. Для подрібненої сировини в ГФ XI наводять межі ступеню подрібненості сировини (див. табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння показників трави фіалки
за статтею ГФ XI та монографією ЄФ

№ з/п	Числові показники	Вимоги	
		ГФ XI «Трава фіалки»	ЄФ «Wild pansy»
1.	Екстрактивні речовини	не менше 30%	-
2.	Якісний склад фенольних сполук	-	+
3.	Ступінь набухання	-	не менше 9
4.	Втрата в масі при висушуванні	не більше 14%	не більше 12%
5.	Загальна зола	не більше 13%	не більше 15%
6.	Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті	не більше 3%	-
7.	Сторонні домішки: - побурілі і потемнілі частки; - органічні домішки; - мінеральні домішки; - побічні домішки	не більше 7% не більше 3% не більше 1% не більше 3%	не більше 3% - - -
8.	Частки, що не проходять крізь сито з діаметром отворів 7 мм (для подрібненої сировини)	не більше 10%	-
9.	Частки, що проходять крізь сито з діаметром отворів 0,5 мм (для подрібненої сировини)	не більше 10%	-
10.	Кількісний вміст суми флавоноїдів	-	не менше 1,5%

Примітки: "+" - показники, що наведені у статті, "-" - показники, що відсутні у статті.

Вміст золи, нерозчинній у кислоті хлористоводневій визначають тільки за вимогами ГФ XI. Він не повинен перевищувати 3%.

За статтею ГФ XI в траві фіалки визначають вміст екстрактивних речовин. Він повинен бути не менше 30%.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

За монографією ЄФ визначають ступінь набухання сировини та кількісний вміст суми флавоноїдів (див. табл. 2). Показник ступеню набухання сировини повинен бути не менше 9. Кількісний вміст суми флавоноїдів визначають методом спектрофотометрії у перерахунку на віолантин (не менше 1,5%).

Таким чином встановлено, що підходи до стандартизації сировини незначно відрізняються за макро-, мікроскопічним аналізом; числові показники - втрата в масі при висушуванні та загальна зола мають різне нормування; вимоги щодо вмісту сторонніх домішок більш жорсткі у ЄФ; показники - ступінь набухання, ідентифікація речовин фенольної природи методом ТШХ та кількісний вміст флавоноїдів регламентовано тільки монографією ЄФ, а вміст екстрактивних речовин, золу, нерозчинну у кислоті хлористоводневій визначають тільки за статтею ГФ XI.

Більш сучасні вимоги монографії ЄФ на траву фіалки передбачає використання цього документу, проте і національні вимоги мають бути враховані [4].

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз показників якості трави фіалки за монографією ЄФ "Wild pansy" та статтею ГФ XI "Трава фіалки".

2. Результати аналізу буде враховано при розробці монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ) "Фіалки трава".

Література

1. Бубенчиков Р. А. Изучение состава фенольных соединений фиалки полевой методом ВЭЖХ / Р. А. Бубенчиков, Н. Ф. Гончаров // Хим.-фармац. журн. - 2005. - Т. 39, № 3. - С. 31-32.

2. Бубенчиков Р. А. Фитохимическое и фармакологическое изучение растений рода фиалка : автореф. дис. ... на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология", спец. 15.00.02 "Фармацевтическая химия, фармакогнозия" / Р. А. Бубенчиков. - Купавна, 2002. - 23 с.

3. Варлих В.К. Полный иллюстрированный регистр лекарственных растений России / В.К. Варлих. - М. : РИПОЛ классик, 2008. - 672 с.

4. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии "Плоды боярышника" / А.Г.Котов, Э.Э.Котова, Т.М. Тихоненко [та ін.] // Фармаком. - 2004. - № 4. - С. 27-35.

5. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. / МЗ СССР. - [11-е изд.]. - М.: Медицина, 1989. - С. 340 - 341.

6. Інформаційний пошук перспективних рослин для лікування гострих респіраторних захворювань / Е.Д. Мішинева, Т.М. Гонтова, О.П. Хворост, Б.П. Громовик // Фітотерапія. Часопис. - 2010. - № 1. - С.74-77.

7. Кисличенко В. С. Системная фитотерапия : учеб. пособие для студентов вузов / В. С. Кисличенко, А. В. Зайченко, И. А. Журавель. - Харьков : НФаУ: Золотые страницы, 2008. - 256 с.

8. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослину сировину до Державної Фармакопеї України / А.Г.Котов // Фармаком. - 2009. - № 1. - С. 5-19.

9. Кюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А.Кюсов. - М.: ЭКСМО-ПРЕСС, 2001. - 992с.

10. Литвиненко В. И. Фиалка трехцветная и фиалка полевая : химический состав и применение / В. И. Литвиненко, Р. А. Бубенчиков, Н. В. Попова // Фармаком. - 2004. - № 1. - С. 62-66.

11. Лойко В. В. Застосування фітоконцентратів НВП "Еко-мед" в комплексному лікуванні гастроентерологічних захворювань / В. В. Лойко, З. О. Борисова // Фітотерапія в реабілітації хворих : зб. тез наук.-практ. конф., 14 жовт. 2003 р. - Київ, 2003. - С. 85-86.

12. Мазнев Н.И. Лекарственные растения: 15000 наименований лекарственных растений, сборов и рецептов. Описание, свойства, применение, противопоказания / Н.И. Мазнев. - М.: Лада, РИПОЛ классик, Дом. XXXI век, 2006. - 1056 с.

13. Мінарченко В. М. Ресурсознавство. Лікарські рослини : навч.-метод. посіб. / В. М. Мінарченко, П. І. Середа. - Киев, 2004. - 183 с.

14. Противовоспалительная активность извлечений из наземной части *Viola tricolor* (Violaceae) / О. А. Блинова, Л. Г. Печерская, М. М. Смирнова, С. Д. Марченко // Растит. ресурсы. - 2001. - Т. 42, № 4. - С. 76-80.

15. Растительные ресурсы СССР : Цветковые растения, их химический состав, использование : в 6 т. Т. 2. / [ред. П.Д. Соколов]. - М. : Наука, 1986. -- С. 20-29.

16. Черепанов С. К. Сосудистые растения России и сопредельных государств / С. К. Черепанов. - С. Пб., 1995. - 990 с.

17. European Pharmacopoeia. - [7th ed.]. - Strasbourg : Council of Europe.

18. Folster-Holst R. Tannins in dermatology - a therapeutic option in a variety of pediatric dermatoses / R. Folster-Holst, E. Latussek // *Pediatr. Dermatol.* - 2007. - Vol. 24, № 3. - P. 296-301.

19. Pharmacognostic research on *Viola tricolor* L. (Violaceae) / A. Toiu, E. Muntean, I. Oniga, O. Vostinaru, M. Tamas // *Rev. Med. Chir Soc. Med. Nat. Iasi.* - 2009. - Vol. 113, №1. - P. 264-267.

20. Quantitative and qualitative investigation of the main flavonoids in heartsease (*Viola tricolor* L.). / Viktoria Vukics, Barbara Hevesi Toth, Thomas Ringer, Krisztina Ludanyi [et al.] // *J. Chrom. Sci.* - 2008. - Vol. 46. P. 97 -101.

Резюме

Гонтова Т.М., Котов А.Г., Хворост О.П. Порівняльний аналіз монографії Європейської Фармакопеї "Wild pansy" та статті ГФ XI "Трава фіалки".

З метою можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази з ЄФ на сировину - трава фіалки нами було проведено порівняльний аналіз показників якості сировини за монографією ЄФ "Wild pansy" та статтею ГФ XI "Трава фіалки". Результати аналізу буде враховано при розробці монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ) "Фіалки трава".

Ключові слова: фіалка триколірна, фіалка польова, трава, Європейська Фармакопея, Государственная Фармакопея XI.

Резюме

Гонтовая Т.Н., Котов А.Г., Хворост О.П. Сравнительный анализ монографии Европейской Фармакопеи и статьи ГФ XI на сырье - трава фиалки.

С целью возможности гармонизации требований национальной законодательной базы с ЕФ на сырье - трава фиалки был проведен сравнительный анализ показателей качества сырья в соответствии с монографией ЕФ "Wild pansy" и статьей ГФ XI "Трава фиалки". Результаты анализа будут учтены при разработке монографии Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) "Фіалки трава".

Ключевые слова: фиалка трехцветная, фиалка полевая, трава, Европейская Фармакопея, Государственная Фармакопея XI.

Summary

Gontovaya T.N., Kotov A.G., Khvorost O.P. Comparative analysis of the monograph European Pharmacopoeia and the article NPh XI on the raw materials - violet herb.

With an aim of the possibility of harmonizing the requirements of national legislative basis with EPh for raw materials - violet herb, we performed the comparative analysis of raw materials quality indexes in accordance with the monograph EPh "Wild pansy" and article NPh XI "Viola hearba". The analysis will be taken into consideration in the work on the monograph of the National Pharmacopoeia of Ukraine (NPHU), "Viola hearba".

Key words: heartsease, field pansy, herb, European Pharmacopoeia, National Pharmacopoeia XI.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 615.011:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ 7-ЗАМІЩЕНИХ 8-ПІПЕРЕДИНОТЕОФІЛІНУ

Л.В. Григор'єва

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Вступ

Регуляція складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідини організму відіграє важливу роль у житті людини. Водний баланс займає центральне місце у регуляції складу рідини тіла організму. Чим вище осмолярність плазми крові, тим нижче в ній концентрація води. Натрій є основним компонентом, що визначає осмолярність плазми. У хворих з порушеннями водного обміну частіше спостерігається гіпо- або гіпернатріємія [2, 4, 12]. Порушення обміну натрію в організмі призводить до зміни маси тіла. Збільшення позаклітинного об'єму характеризується наявністю надлишку рідини в організмі та супроводжується утворенням набряку. Накопичення рідини відбувається в інтерстиціальному просторі нижніх кінцівок або у легеневому інтерстиції. Механізми походження набряків тканин організму привертали до себе увагу з давніх часів [3, 11].

Діуретичні лікарські препарати (гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринова кислота, теофілін та ін.), окрім вираженої діуретичної дії викликають цілий ряд небажаних побічних реакцій [8, 14, 15]. До найбільш важливих негативних факторів, що обмежують застосування петльових діуретиків, варто віднести їх стимулюючий вплив на ренін-ангіотензинову і симпатичну ниркову дію [3, 10, 12].

Пошук нових лікарських засобів, що покращують функціональну активність нирок, є однією з актуальних проблем сучасної експериментальної фармакології.

Синтез модифікованих аналогів біологічно активних речовин природного походження є пріоритетним напрямком наукових досліджень для вирішення цього питання. Протизапаль-