

9. *European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe. – (18.03.86). – Strasbourg, 1986. – 52 p.*

10. Закон України «Про захист тварин від жорсткого поводження» / Відомості Верховної Ради. – 2006. – № 27. – 230 с.

11. Кучеренко М.Є. Сучасні методи біохімічних досліджень / М.Є. Кучеренко, Ю.Д. Бабенюк, В.М. Войцицький. – Київ: Фітоцентр. 2001. – С. 68-72.

12. Mizuno M. Osteoblast-related gene expression of bone marrow cells during the osteoblastic differentiation induced by type I collagen / M. Mizuno, Y. Kuboki // *J. Biochem.* – 2001. – Vol. 129. – P. 133-138.

13. Степин Б.Д. Применение международной системы единиц физических величин в химии / Б.Д. Степи. – М.: Высшая школа, 1990. – 96 с.

14. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних в медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – Київ: Вища школа, 2003. – 530 с.

Резюме

Білик О.В. Фармакокорекція препаратом кверцетин впливу гіпоксії та гіпертермії на мінеральний склад кісткової тканини.

В змодельованому досліді на білих щурах-самцях вивчали фармакотерапевтичну активність кверцетину при дії гіпоксії на фоні гіпертермії на мінеральний склад кісткової тканини.

Ключові слова: гіпоксія, гіпертермія, кверцетин, кісткова тканина.

Резюме

Билык О.В. Фармакокорекция препаратом кверцетин действия гипоксии и гипертермии на минеральный состав костной ткани.

В смоделированном опыте на белых крысах-самцах изучали фармакотерапевтическую активность кверцетина при действии гипоксии на фоне гипертермии на минеральный состав костной ткани.

Ключевые слова: гипоксия, гипертермия, кверцетин, костная ткань.

Summary

Bilyk O.V. Pharmacocorrection preparation quercetin action of hypoxia and hyperthermia on bone mineral composition.

In modeled experiment to study on white male rats pharmacotherapy action of quercetin under the action of hypoxia on the background of hyperthermia on the composition of bone minerals.

Key word: hypoxia, hyperthermia, quercetin, bone tissue.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.І. Лузін

УДК 54.062:542.938.062:543.42.062

КІНЕТИКО-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АРПЕНАЛУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ПЕРГІДРОЛІЗУ

М.Є. Блажеєвський, Л.С. Криськів

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Арпенал (АП), 3-(діетиламіно)пропіл дифенілацетатної кислоти гідрохлорид, має властивості антагоніста *m*- і *n*-холінорецепторів, виявляє периферичну та помірну центральну холінолітичну дію, а також має міотропні властивості. Застосовується при пілороспазмі, виразковій хворобі шлунка, дванадцятипалої кишки, печінкій і нирковій коліці. Завдяки центральній холінолітичній дії, АП може застосовуватись при паркінсонізмі та для пониження м'язового тонусу при пірамідальних спастичних парезах різного генезу [1, 2]. Також відоме застосування арпеналу як перорального профілактичного засобу при отруєнні нервово-паралітичними газами і пестицидами [3].

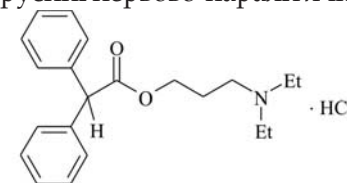


Рис. 1. Хімічна структура арпеналу

Для кількісного визначення АП може бути використана низка офіційних методів, як-от неводна ацидиметрія, аргентометрія чи алкаліметрія, однак вони мають ряд недоліків, серед яких відносно велика затрата реагентів, довготривалість, відносно низька чутливість, складність визначення препарату в присутності продуктів його розкладання [4]. Відомо кілька екстракційно-фотометричних методик визначення АП: з бромфеноловим синім [5], брильянтовым зеленим [6], бромідним ацидокомплексом талію (III) [7]. Описане непряме комплексонометричне визначення АП з роданідним комплексом цинку (II) [8]. Для виявлення АП було застосовано ІЧ-спектроскопію [9].

Нами запропоновано здійснювати кількісне визначення АП диференціальним кінетико-спектрофотометричним методом тан-

генсів за початковою швидкістю утворення продукту спряжених реакцій пергідролізу АП та пероксикислотного окиснення індикаторної речовини - *n*-фенетидину (ПФ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дана робота є складовою частиною держбюджетної теми "Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно-активних речовин, встановлення зв'язку "структура - дія", створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 198U007011).

Метою роботи було опрацювання нової методики кількісного визначення АП кінетико-спектрофотометричним методом за індикаторною реакцією окиснення ПФ гідроген пероксидом у слабко лужному середовищі.

Матеріали та методи дослідження

Використовували реагенти кваліфікації ч.д.а., двічі дистильовану воду (ДДВ). ПФ (4-етоксианілін) 98%, (ALDRICH, Німеччина), метанол (ГДВ Перечинський лісохімічний комбінат, Україна), спирт етиловий 96% (Дубов'язівський спиртовий завод, Україна), 30% розчин гідроген пероксиду, виготовлений з «Перекису водню» 50%, медичний (ТОВ «Інтер-Синтез», Борислав, Україна). Для створення та підтримання необхідного рН використовували 0,2 М фосфатний буферний розчин з рН 8,5, виготовлений за Гріном: розчиняли 12 г NaH_2PO_4 у 450 мл ДДВ та додавали 50,6 мл NaOH 1,9 моль/л, рН контролювали потенціометрично.

Для досліджень використовували субстанцію АП фармакопейної чистоти, за даними методу потенціометрії вміст основної речовини $w = 107,0\%$ та таблетки «Арпенал» по 0,05 г (Інститут тонкої органічної хімії, АН Арм. ССР).

Приготування 1% робочого розчину ПФ. Наважку 1,00 г ПФ розчиняли у мірній колбі на 100 мл у 50 мл спирту етилового 96%, доводили до позначки ДДВ при 20°C та ретельно збовтували.

Приготування розчину робочого стандартного зразку (РСЗ) АП 4,28 мг/мл ($c = 1,18 \cdot 10^{-2}$ моль/л). 0,428 г АП розчиняли у 80 мл ДДВ в мірній колбі на 100 мл, об'єм доводили до позначки ДДВ при 20°C та ретельно перемішували.

Всі реактиви і реагенти були кваліфікації «ХЧ» і «ЧДА», розчини виготовляли щодня свіжі.

Оптичну густина вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, СССР), у кюветі з товщиною вбираючого шару $l = 30$ мм.

рН розчинів вимірювали за допомогою скляного електроду типу ЭСЛ 43-07 (електрод порівняння - насичений калій хлоридом аргентумхлоридний електрод типу ЭВЛ-1М3.1) на лабораторному іоніометрі И-130 (НПО „Аналитприбор“, Україна).

Методика отримання даних для побудови градувального графіка: у мірну колбу на 25 мл послідовно вносять 10,0 мл 0,2 моль/л фосфатного буферного розчину (рН = 8,5), 4,0 мл метанолу, 5 мл 5,6 моль/л H_2O_2 , 2,0 мл 1% розчину ПФ, від 0,5 до 4,0 мл 0,428 мг/мл розчину РСЗ АП, вмикають секундомір, доводять ДДВ до позначки, ретельно перемішують впродовж 30 с і переносять в кювету спектрофотометра. Починаючи з 1 хв, щохвилини вимірюють оптичну густина одержаної суміші, впродовж 10 хв при 358 нм. Як компенсаційний використовують розчин сліпого досліду (без АП).

Отримані результати обробляли за рекомендаціями Міжнародного союзу теоретичної і прикладної хімії (ІЮПАК) [10] та ДФУ [11] з використанням методів математичної статистики пакету статистичних програм Microsoft Excel. Перевірку правильності здійснювали за результатами аналізу модельних розчинів методом «уведено-знайдено». Вміст АП у таблетках «Арпенал» по 0,05 г знаходили методом стандарту.

Отримані результати та їх обговорення

В основу методики кінетичного визначення арпеналу покладено систему двох спряжених реакцій: утворена в реакції пергідролізу дифенілпероксиацетатна кислота (ДПК) реагує з індикаторною речовиною ПФ з утворенням 4,4'-азоксифенетолу, $\lambda_{\text{max}} = 358$ нм при рН = 8,5, за світлобिरанням якого і здійснюють визначення. Встановлено, що присутні продукти гідролітичного розкладання препарату не заважають визначенню основної речовини. Схема хімічних перетворень, які покладено в основу новоопрацьованої методики, має вигляд:

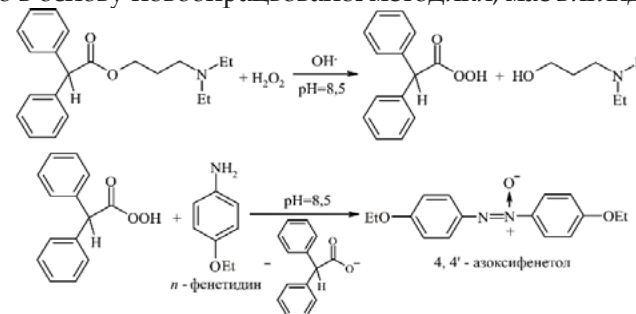


Рис. 2. Схема пергідролізу АП та спряженого пероксикислотного окиснення ПФ.

Встановлено оптимальні умови для пергідролізу АП, а відтак перебігу індикаторної реакції: порядок змішування та концентрації реагентів, а також рН середовища. В інтервалі рН 8,2-8,5 швидкість утворення 4,4'-азоксифенетолу прямо пропорційна концентрації АП, а лімітуючою стадією процесу є початкова стадія – пергідроліз АП (рис. 3). За оптимальних умов в інтервалі концентрацій АП $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ мг/мл було отримано рівняння градуювального графіку (рис. 4). Рівняння лінії регресії має вигляд: $tga = (0,0459 \pm 0,002)C$, $r = 0,9993$. Оптичні характеристики і аналітичні дані для градуювального графіку, наведені в табл. 1.

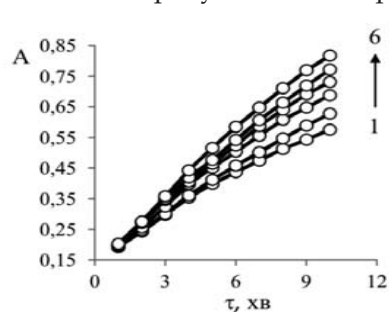


Рис. 3. Кінетичні криві накопичення 4,4'-азоксифенетолу в системі *n*-фенетидин-Н₂О₂-арпенал. c (*n*-фенетидину) = $1,6 \cdot 10^{-3}$ моль/л; c (Н₂О₂) = 0,22 моль/л; c (АП), моль/л: 1 – $2,0 \cdot 10^{-4}$; 2 – $4,0 \cdot 10^{-4}$; 3 – $8,0 \cdot 10^{-4}$; 4,0 – $1 \cdot 10^{-3}$; 5 – $1,2 \cdot 10^{-3}$; 6 – $1,6 \cdot 10^{-3}$. рН = 8,5; $\varphi_{\text{MetOH}} = 16\%$.

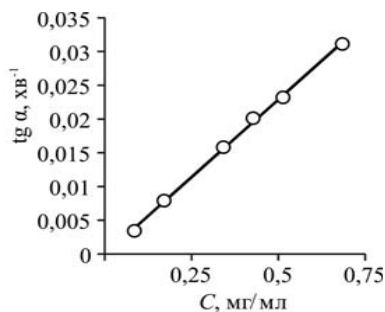


Рис. 4. Градуювальний графік для кінетичного визначення АП за спряженими реакціями пергідролізу та пероксикислотного окиснення ПФ. c (ПФ) = $1,6 \cdot 10^{-3}$ моль/л; c (Н₂О₂) = 0,22 моль/л; рН = 8,5; $\varphi_{\text{MetOH}} = 16\%$.

Експериментально виявлені кінетичні особливості перебігу реакцій у поєднанні з достатньо високою селективністю індикаторної реакції на ДПК із ПФ в системі ПФ-Н₂О₂-АП покладені в основу розробленої нами нової кінетико-спектрофотометричної методики кількісного визначення АП у модельних розчинах (табл. 2) та у таблетках «Арпенал» по 0,05 г (табл. 3) за методом тангенсів.

Методика кількісного визначення вмісту основної речовини у таблетках «Арпенал» по 0,05 г. Близько 3,0 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток АП вносять в хімічну склянку на 100 мл, додають 50 мл ДДВ, ретельно збовтують та відфільтровують у мірну колбу на 100 мл та доводять до позначки, промиваючи осад, ДДВ при 20°C та ретельно перемішують.

Оптичні характеристики і дані регресійного аналізу

Параметр	Значення
Аналітична довжина хвилі (нм)	358
LOQ (мг/мл)	$2,5 \cdot 10^{-2}$
LOD (мг/мл)	$7,6 \cdot 10^{-2}$
Підпорядкування закону Бера (мг/мл)	$8,6 \cdot 10^{-2} - 6,8 \cdot 10^{-1}$
Рівняння регресії*	tga
Нахил (b)	0,0459
Перетин (a)	0,0001
S _b	0,000831
S _a	0,00138
Коефіцієнт кореляції (r)	0,9993

Примітки: * $tga = bx + a$, де C – концентрація аналіта, мг/мл, tga – початкова швидкість реакції, xh^{-1} .

У мірну колбу на 25 мл послідовно вносять 10,0 мл 0,2 моль/л фосфатного буферного розчину (рН = 8,5), 4,0 мл метанолу, 5 мл 5,6 моль/л Н₂О₂, 2,0 мл 1% розчину ПФ, 2,5 мл досліджуваного розчину АП, вмикають секундомір, доводять ДДВ до позначки, ретельно перемішують впродовж 30 с і переносять в кювету спектрофотометра. Починаючи з 1 хв, щохвилино вимірюють оптичну густина одержаної суміші, впродовж 10 хв при 358 нм. Як компенсаційний використовують розчин сліпого дослідження (без АП).

Аналогічно виконують дослід з розчином РСЗ АП, починаючи зі слів: “У мірну колбу на 25 мл послідовно вносять...”. Далі – аналогічно, як при побудові градуювального графіка (див. матеріали і методи).

Вміст основної речовини С₂₁Н₂₇NO₂·HCl до однієї таблетки, X (г), знаходять за формулою:

$$X = \frac{C_{cm} \cdot tga \cdot 100 \cdot \bar{m}}{tga_{cm} \cdot 1000 \cdot m_n}$$

де C_{cm} – концентрація АП у розчині РСЗ, у мг/мл;

tga – тангенс кута нахилу у досліді з випробуваним розчином АП, xh^{-1} ;

tga_{cm} – тангенс кута нахилу у досліді з розчином РСЗ, xh^{-1} ;

100 – об'єм мірної колби, мл;

m_n – маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

\bar{m} – середня маса таблетки, г.

Результати аналізу АП у модельних розчинах та в таблетках «Арпенал» по 0,05 г наведені в табл. 2 та табл. 3 відповідно.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики результатів кінетичного визначення арпеналу в модельних розчинах (n=5, P=0,95)

Метрологічні характеристики	Взято розчину арпеналу, мг/мл		
	0,3424	0,428	0,5136
\bar{x}	0,3392	0,4259	0,5161
s	$6,46 \cdot 10^{-3}$	$6,99 \cdot 10^{-3}$	$6,42 \cdot 10^{-3}$
$s_{\bar{x}}$	$2,89 \cdot 10^{-3}$	$3,13 \cdot 10^{-3}$	$2,87 \cdot 10^{-3}$
$\Delta \bar{x}$	$8,02 \cdot 10^{-3}$	$8,68 \cdot 10^{-3}$	$7,98 \cdot 10^{-3}$
RSD, %	1,91	1,64	1,25
ε , %	2,37	2,04	1,55
δ , %	-0,93	-0,48	0,49

При визначенні АП у модельних розчинах $RSD \leq 1,91\%$ ($\delta = -0,93 \dots 0,49$).

Таблиця 3

Метрологічні характеристики результатів кінетичного визначення арпеналу у таблетках «Арпенал» по 0,05 г (n=5, P=0,95)

Вміст арпеналу, г до однієї табл.	Знайдено арпеналу до однієї табл.		Метрологічні характеристики
	г	%	
$0,0535^{+0}_{-0}\%$	0,0543	101,5	$\bar{x} = 0,0538$ (100,5%) $s = 9,3 \cdot 10^{-4}$ $s_{\bar{x}} = 4,2 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{x} = 1,2 \cdot 10^{-3}$ $RSD = 2,15\%$ $\varepsilon = 1,73\%$; $\delta = 0,51\%$
	0,0527	98,5	
	0,0530	99,0	
	0,0540	101,0	
	0,0549	102,6	

Примітка: *встановлено за даними рН-потенціометричного титрування.

Межа виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ) АП, розраховані згідно [12] становлять $2,5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл та $7,6 \cdot 10^{-2}$ мг/мл відповідно.

Висновки

1. Запропоновано просту і експресну (час одиничного аналізу не перевищує 10хв) кінетико-спектрофотометричну методику кількісного визначення АП.

2. Важливою перевагою, яка вигідно відрізняє новоопрацьовану методику, є можливість здійснення визначення схильного до гідролітичного розкладення препарату в присутності продуктів його деструкції. Вміст основної речовини у таблетках «Арпенал» по 0,05 г – $100,5 \pm 2,24\%$.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1 / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2002. – 540 с.
2. Крыжановский С.А. Полный современный справочник лекарственных препаратов. Практическое руководство / С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова. – М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. – 1216 с.
3. Пат. США 5298504A Nerve gas antidote / Holm Bleyer, Armin Sommer. – Режим доступа до патенту: <http://www.google.com.mx/patents/US5298504>
4. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія / М.М. Туркевич. – К.: Вища школа, 1973. – 494 с.
5. El'Saïed M.A. Extraction-photometric determination of spasmolytin and arpenal / M.A. El'Saïed // Farmatsiia. – 1968. – V.17, № 3. – P. 72-76.
6. Антипкина Р.В. Унифицированный метод определения лекарственных препаратов группы аминоалкиловых эфиров арил-алифатических кислот / Р.В. Антипкина, Н.П. Карельцева, Г.И. Олешко // Фармация. – 1975. – № 2. – С. 43-47.
7. Бурмистрова Е.В. Количественное определение арпенала с ацидо-комплексами металлов / Е.В. Бурмистрова, Р.В. Кириллова. – Перм. фарм. ин-т. – Пермь, 1986. – 10 с. – Деп. в ВИНТИ 17.09.86, № 6692-В-86
8. Кириллова Р.В. Количественное определение апрофена и арпенала с тетрародано-(II)-цинкатом аммония / Р.В. Кириллова, Е.В. Бурмистрова, Г.И. Кудымов // Контроль качества лекарств: информационно-методический бюллетень. – М., 1992. – № 2. – С. 35.
9. Даулетбакова Ф.Д. Использование ИК-спектроскопии для идентификации арпенала и ганглерона / Ф.Д. Даулетбакова, В.Ф. Крамаренко // Актуальные вопросы фармации: сб. науч. тр. – Алма-Ата, 1991. – С.49-51.
10. Еще раз о пределах обнаружения и определения / Л.П. Экспериандова, К.Н. Беликов, С.В. Хилченко, Т.А. Бланк // ЖАХ. – 2010. – Т. 65, № 3. – С. 229-234.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – [1-е вид. – Харків: РИПЕГ, 2001. – 556 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – [1-е вид.]. – Доповнення 2. – Харків, 2008. – 620 с.

Блажеєвський М.Є., Криськів Л.С. Кінетико-спектрофотометричне визначення арпеналу за реакцією пер гідролізу.

Опрацьована методика та показана можливість здійснення кількісного визначення арпеналу (АП) у модельних розчинах та у таблетках по 0,05 г кінетико-спектрофотометричним методом за індикаторною реакцією каталітичного окиснення *n*-фенетидину гідроген пероксидом при рН 8,5. Градувальний графік на АП лінійний в межах $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ мг/мл. Межа виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ) АП, становлять $2,5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл та $7,6 \cdot 10^{-2}$ мг/мл відповідно. Для п'ятиразових визначень 0,3424, 0,428 і 0,5136 мг/мл АП RSD становить 1,91, 1,64 і 1,25% відповідно. Вміст основної речовини у таблетках «Арпенал» по 0,05 г становить $100,5 \pm 2,24\%$. Перевагами запропонованої методики є можливість визначення вмісту основної речовини схильного до гідролітичного розкладення АП в присутності продуктів його деструкції, а також простоту у виконанні та експресність (час одиничного аналізу не перевищує 10хв).

Ключові слова: арпенал, пергідроліз, спектрофотометрія, кількісне визначення.

Резюме

Blazheevskyy M.Ye., Kryskiy L.S. Кінетико-спектрофотометрическое определение арпенала по реакции пергидролиза.

Разработана методика и показана возможность осуществления количественного определения арпенала (АП) в модельных растворах и таблетках «Арпенал» по 0,05 г кинетико-спектрофотометрическим методом с использованием индикаторной реакции каталитического окисления *n*-фенетидина пероксидом водорода при рН 8,5. Градуировочный график на АП линейный в пределах $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ мг/мл. Предел обнаружения (LOD) и количественного определения (LOQ) АП, составляет $2,5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл и $7,6 \cdot 10^{-2}$ мг/мл соответственно. Для пятикратных определений 0,3424, 0,428 и 0,5136 мг/мл АП RSD = 1,91, 1,64 и 1,25% соответственно. Содержание основного вещества у таблетках «Арпенал» по 0,05 г составляет $100,5 \pm 2,24\%$. Преимуществами предложенной методики является возможность определения содержания основного вещества склонного к гидролитическому разложению АП в присутствии продуктов его деструкции, а также простоту в исполнении и экспрессность (время единичного анализа не превышает 10 мин).

Ключевые слова: арпенал, пергидролиз, спектрофотометрия, количественное определение.

Summary

Blazheevskyy M.Ye., Kryskiy L.S. Arpenal kinetic spectrophotometric assay.

A kinetic spectrophotometric method has been developed for the determination of Arpenal (AP) using the indicator reaction of catalytic *p*-Phenetidine oxidation by hydrogen peroxide at pH 8,5 in model solutions and tablets "Arpenal" 0,05 g. Calibration graph for AP has linear dependence in the range $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ mg/mL with LOD and LOQ of $2,5 \cdot 10^{-2}$ and $7,6 \cdot 10^{-2}$ mg/mL AP respectively. For five determinations of 0,3424, 0,428 and 0,5136 mg/mL AP the reproducibility has a RSD of 1,91, 1,64 and 1,25% respectively. AP tablets contains $100,5 \pm 2,24\%$ of $C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl$. The proposed kinetic spectrophotometric method proved to be selective, simple and rapid (single analysis time does not exceed 10 min) for the quantitative determination of AP in the presence of its hydrolytic cleavage products.

Key words: arpenal, perhydrolysis, kinetic spectrophotometric determination, *p*-phenetidine.

Рецензент: д. фарм. н., доц. С.В. Колеснік

ПОИСК НОВЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.В. Григорьева

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Введение

В середине XIX века в клиническую практику был внедрен хлорпромазин, появление которого наряду с солями лития стало прорывом в мировой психиатрии и положило начало эры психофармакологии. Его появление в фармакологии сравнивают по значимости в медицине с открытием пенициллина. Несмотря на последующую разработку многочисленных новых препаратов, хлорпромазин и в настоящее время продолжает широко применяться в медицинской практике [1, 10].

Успех хлорпромазина привел к появлению большого количества препаратов сходной фенотиазиновой структуры [12, 16]. Ни один из них не превосходил хлорпромазин в отношении основного действия, однако все эти препараты отличались профилями дополнительных побочных эффектов. В первое десятилетие применения нейролептиков были выявлены важные особенности их действия и выработаны оптимальные показания к их назначению. Был определен механизм действия этих препаратов и установлена взаимосвязь терапевтического эффекта с рядом побочных эффектов, обусловленных единым блокирующим действием на дофаминергическую систему [4, 15].

Антипсихотическое действие нейролептиков связывается с блокадой дофаминовых рецепторов 2-го типа (D_2) в структурах головного мозга. Поскольку дофаминергические нейроны встречаются в разных отделах головного мозга, наряду с основным терапевтическим действием антипсихотические препараты обладают и рядом побочных эффектов, связанных с блокадой дофаминергической передачи в областях, которые отвечают за неврологические и нейроэндокринные эффекты [14]. Блокада дофаминовых рецепторов в экстрапирамидной системе ведет к развитию нежелательных