

QRS – зміна тривалості вказує на ослаблення функцій серцевого м'яза.

Вірусна інфекція викликає спазм судин, зменшується здатність забезпечити кровопостачання серця, зменшує відсоток збагачення кисню у крові. Підвищення опору відтоку крові призводить до збільшення напруги і обмеження скорочення серцевого м'яза [2].

Показники пропорційності у здорових дівчат (II групи) є нижчими, а у I групи – вищими. Показник маси тіла є вищим у II групі. На основі отриманих даних, було встановлено, що коронавірусна інфекція має негативний вплив на показники серцево-судинної системи. У досліджуваних I групи ЧСС є достовірно вищою, порівняно з досліджуваними контрольною групою. Спостерігається тенденція до підвищення артеріального тиску в середньому на 20-25%.

На основі даних дослідження, які були отримані за допомогою методу електрокардіографії, було встановлено, що окремі електрокардіографічні параметри і види ритмів у обстежених обох груп мають незначні відхилення від норми. Показники ЕКГ у обстежених I групи в окремих випадках (інтервали R-R, P, T та Q-T) є статистично достовірні, що свідчить, все ж таки, про вплив коронавірусної інфекції на стан електричної активності серця.

Список використаної літератури

1. Adu-Amankwaah, J.;Mprah, R.;Adekunle, A. O.;NdzieNoah, M. L.;Adzika, G. K.;Machuki, J. O. A.; Sun, H. Thecardiovascu-laraspectof COVID-19.*AnnalsofMedicine*, 2021, 53(1), p. 227-236.

2. Alqahtani MS, Abbas M, Alsabaani A, Alqarni A, Almohiy HM, Alsawqae E, Alshahrani R, Alshahrani S.The Potential Impact of COVID-19 Virus on the Heart and the Circulatory System (2022), *Infect Drug Resist*, 15:1175-1189. URL: <https://www.dovepress.com/the-potential-impact-of-covid-19-virus-on-the-heart-and-the-circulator-peer-reviewed-fulltext-article-IDR> (дата звернення: 29.04.2024).

3. Коробка О. Сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи на тлі COVID-19 та постгострі наслідки. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*, 2022, №1-2 (80-81).

4. Ткаченко Л.О., Спанчінцева О.А., Тодуров Б.М. Потенційні впливи коронавірусів на серцево-судинну систему в умовах пандемії COVID-19. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*, 2020, № 2. С. 5-17.

НАТАЛІЯ ШУЛЯК, доктор філософії

зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація,
старший викладач кафедри фармацевтичних і хімічних дисциплін,

КЗВО «Волинський медичний інститут»

nataliia_shuliak@vmi.volyn.ua

РОЗРОБКА АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ АТОРВАСТАТИНУ ТА ЛІЗИНОПРИЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Постановка проблеми. Артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця – найпоширеніші захворювання, які супроводжується високою смертністю серед осіб працездатного віку та їх інвалідністю від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Причиною артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця у більшості випадків є гіперхолестеринемія [1]. Розробка фіксованих комбінацій лікарських засобів з антигіпертензивними та антиатеросклеротичними властивостями, зокрема з включенням статинів, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної промисловості. Це дозволяє поєднати ефективність лікування гіпертонії та атеросклерозу з мінімізацією кількості прийнятих препаратів, що покращує комплаєнс пацієнтів до терапії.

Мета роботи - розробка експресних, простих у виконанні, доступних та валідованих спектрофотометричних і хроматографічних методик визначення аторвастатину кальцію та лізиноприлу в субстанціях та ЛЗ.

Методи дослідження - вискоефективна рідинна хроматографія з УФ детектуванням (ВЕРХ/УФ), вискоефективна рідинна хроматографія з подвійним мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ/МС/МС), абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій (УФ) та видимій областях.

Результати. Розроблено та валідовано спектрофотометричні методики кількісного визначення лізиноприлу у складі готових лікарських форм за нінгідриновою реакцією [2]. У цій реакції лізиноприл взаємодіє з нінгідрином у нейтральному середовищі, що призводить до окисного дезамінування аліфатичної аміногрупи лізину. Утворюється забарвлений комплекс з λ_{max} за довжини хвилі 400 нм і 560 нм. Попередні експерименти показали, що вищої чутливості можна було б досягнути при λ_{max} за довжини хвилі 400 нм, тому його обрали для подальших досліджень. Для вибору оптимальних умов реакції аналізувались різні параметри, такі як температура, час нагрівання, об'єм 0,2% розчину нінгідрину. Встановлено, що оптимальна температура нагрівання розчинів для отримання продукту реакції - $(95 \pm 2) ^\circ\text{C}$, а час нагрівання 25 хвилин найбільш ефективний для утворення фіолетового комплексу. Також встановлено, що оптимальний об'єм 0,2% розчину нінгідрину - 1.1 мл. Проведено апробацію різних сульфоталеїнових барвників з метою отримання неекстрактивного бінарного комплексу між аторвастатином кальцію та барвником на основі іонних асоціатів. Під час введення аторвастатину кальцію до розчину бромтимолового синього (БТС) спостерігалось збільшення поглинання однократно йонізованої форми барвника ($\lambda_{\text{max}} = 430$ нм) та зменшення поглинання двократно йонізованої форми барвника ($\lambda_{\text{max}} = 620$ нм). Сольватохромний ефект впливає на положення спектральних максимумів поглинання барвників у різних органічних розчинниках. Розглянуто можливість застосування методу диференціальної спектрофотометрії за реакцією з БТС із використанням максимуму поглинання продукту реакції за довжини хвилі 420 нм [3]. Перед початком розробки спектрофотометричної методики визначення аторвастатину кальцію за реакцією з бромтимоловим синім (БТС), проведено оптимізацію умов з метою утворення стабільного та чутливого кольорового комплексу іонного асоціату. Максимальне поглинання спостерігалось в розчинах хлороформу та етилацетату з БТС, в той час як етанол, метанол та ацетонітрил не відповідали вимогам. Згідно з принципами «зеленої хімії», хлороформ не використовували для подальших досліджень, а вибрали етилацетат. У результаті експериментів було встановлено, що оптимальна концентрація розчину БТС складала 1.28×10^{-4} М, а розчини залишалися стабільними протягом 45 хвилин. Стехіометричні співвідношення реагуючих компонентів між аторвастатином кальцію та БТС були визначені методом неперервних змін (метод Жоба) і методом насичення (метод молярних співвідношень), де було підтверджено, що вони становлять 1:1. Оцінюючи екологічність методики за допомогою методу Analytical GREENness (AGREE), отримано бал 0.76, що було спричинено використанням етилацетату як розчинника. Тому продовжено розробку більш екологічно чистої методики визначення аторвастатину в медичних засобах. У процесі експериментальної частини також розглянуто можливість використання методу диференціальної спектрофотометрії за реакцією з бромфеноловим синім (БФС) із використанням максимуму поглинання продукту реакції при довжині хвилі 594 нм. Сульфоталеїнові барвники мають дві протоновані форми - монопротоновану та діаніонну. Для БФС ці форми поглинаються у водному розчині при 437 нм (моноаніонна форма) і при 592 нм (діаніонна форма). У метанольному розчині переважає смуга моноаніонної форми БФС, а в присутності аторвастатину кислотно-лужний баланс барвника зміщується в бік двічі деіонізованої форми, оскільки з цією формою барвника аторвастатин утворює більш стійкі

йонні асоціати [4]. Максимальне поглинання спостерігалось в розчинах метанолу та ацетонітрилу з БФС, в той час як етанол, хлороформ, ацетон та етилацетат були неефективними. Тому для подальших досліджень було обрано метанол. Під час експериментів визначено оптимальну концентрацію БФС, яка складала 4.12×10^{-4} М, і стабільність розчинів аторвастатину протягом 45 хв, що дало змогу розробити аналітичну методику. Щодо стабільності йонних асоціатів, якщо вона низька, додавання АФІ не повністю зміщує рівновагу і не всі додані молекули реагують. Стехіометричні співвідношення між аторвастатином кальцію та БФС визначили методами неперервних змін (метод Жоба) і методом насичення (метод молярних співвідношень), підтвердивши, що вони становлять 1:1. Запропоновано хроматографічні умови та розроблено ВЕРХ-методику кількісного визначення аторвастатину кальцію та його домішок в таблетках [5]. Мета цього дослідження полягала в перевірці можливості застосування сучасної колонки з твердофазними частинками для розробки нової, простої, економічно доступної та експресної ВЕРХ-методики для визначення аторвастатину та його домішок. Хроматографічні колонки Shim-Pack XR-ODS II (75 мм x 3 мм, 2.2 мкм) та Agilent Poroshell C18ec (100 мм x 4.6 мм, 2.7 мкм) продемонстрували відмінні результати у розділенні аторвастатину та його домішок. Розроблена методика не лише відповідає вимогам системи, а й легко досягає необхідної чутливості для аналізу домішок, які містяться у таблетках у низьких концентраціях аторвастатину. Розроблена та валідована методика визначення аторвастатину кальцію та його домішок у таблетках представляє собою значний крок у напрямку більш екологічних та ефективних аналітичних підходів. Цей метод стає особливо цінним для лабораторій контролю якості фармацевтичних компаній, де потрібно проводити рутинні аналізи. Використання ВЕРХ для одночасного визначення аторвастатину та лізиноприлу виявляється доцільним, враховуючи фізико-хімічні відмінності між цими сполуками, які ускладнюють їхнє одночасне визначення за допомогою УФ- та видимоспектрофотометрії.

Вибір методу ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії) для одночасного визначення аторвастатину кальцію та лізиноприлу є обґрунтованим, оскільки цей метод дозволяє розділити та визначити речовини з різними фізико-хімічними властивостями, такими як гідрофобність або гідрофільність. Лізиноприл є гідрофільною молекулою ($\log P = -1.22$, pK_a 2.5, 4, 6.7 і 10.5), тоді як аторвастатин – гідрофобною ($\log P$ 6.36, pK_a 4.46). Ці факти виражаються надмірною різницею в їхніх утримуваннях і пікових симетриях на оборнено-фазових колонках. Пік лізиноприлу елюється близько до мертвого об'єму на отриманих хроматограмах, у той час як пік аторвастатину зберігається. Тому виникла потреба в розробці простих, економічних, експресних методик для одночасного аналізу цих двох АФІ.

Розробка та валідація хроматографічних методик для одночасного визначення аторвастатину кальцію та лізиноприлу у бінарній суміші та лікарських засобах представляє значний науковий прорив. Підхід до використання різних хаотропних аніонів для обмеження використання іонно-парних реагентів є інноваційним та перспективним. Використання хаотропних речовин дозволяє розробляти експресні та ефективні методики, які можуть бути використані для контролю якості лікарських засобів у наукових цілях. Такий підхід допомагає забезпечити точність та надійність аналізу, одночасно дотримуючись принципів «зеленої хімії». Отримані результати свідчать про успішність розробленої хроматографічної методики, яка є не лише простою та експресною, але й відповідає вимогам стандартів якості та екологічності. Це важливий крок у напрямку покращення аналітичних методів для фармацевтичної промисловості та забезпечення безпеки та ефективності лікарських засобів.

Список використаної літератури

1. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Statins popularity: A global picture. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(7):1614-5.

2. Shulyak N, Budzivula K, Kucher T, Kryskiw L, Poliak O, Logoyda L. Spectrophotometric methods for the determination of lisinopril in medicines. *Pharmacia*. 2021;68(4):811-8.
3. Shulyak N, Protsyk S, Kucher T, Kryskiw L, Poliak O, Zarivna N, Logoyda L. Development of the spectrophotometric method for the determination of atorvastatin in tablets by using bromothymol blue. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022;4(38):89-97.
4. Shulyak N, Protsyk S, Kucher T, Kryskiw L, Poliak O, Mosula L, Logoyda L. Development of the Spectrophotometric Method for the Determination of Atorvastatin Calcium in Tablets by using Bromophenol Blue. *Methods and objects of chemical analysis*. 2022;17(3):111-7.
5. Shulyak N, Piponski M, Kovalenko S, Stoimenova TB, Balkanov T, El-Subbagh HI, Drapak I, Omotosho JO, Logoyda L. Development of a Novel, Fast, Simple HPLC method for determination of atorvastatin and its impurities in tablets. *Scientia Pharmaceutica*. 2021;89(2):1-16.

V.T. STEPAN, DSc, assoc. professor
Chernivtsi Yu. Fedkovych National University

O. O. PETELYTSKYI, resident
Chernivtsi Regional Emergency Hospital

B. T. STEPAN, PhD, assoc. professor
Lesya Ukrainka Volyn National University
swt-chern@ukr.net

IMMUNE STATUS REHABILITATION IN ABDOMINAL SEPSIS USING RECONVALESCENT HYPERIMMUNE PLASMA

Introduction

A review of the literature on sepsis results in conclusion that it is difficult to diagnose and treat but incidence is steadily increasing, as is the number of deaths resulting from sepsis each year. By convention, sepsis, including abdominal sepsis (AS) is described as dysregulated systemic inflammatory response syndrome when associated with a documented infection. AS occurs when bacterial, fungal, or parasitic infection in abdominal cavity results in a development of systemic reaction by the immune system. It thought to be mediated by the presence of circulating pro-inflammatory mediators such as IL-1, IL-6 and TNF α . The mediators cause circulatory collapse and panendothelial injury, which increases microvascular permeability everywhere in the entire organism. Deaths occur early in the course of disease due to irreversible shock, or later due to development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). The strong pro-inflammatory response is often counteracted by an immediate activation of anti-inflammatory mechanisms of the immune system. Ideally, adequate correction of immunosuppression may be a method of choice for treatment of AS. But, currently majority of methods for immunorehabilitation (including anti-cytokines agents, receptor blocking remedies, interleukins promoting therapy, interferon, etc) in AS are expensive and not-so-effective.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of immunorehabilitation based on organism's immunologic factors substitution.

Material and Methods. 296 patients (212 – study group, 58 – control group, 26 – hyperimmune plasma reconvalescent donors) participated in the study fully compliant with international and national regulations in bioethics.

Control group subjects were practically health blood and plasma donors who had no documented abdominal infection in anamnesis at least two years prior to investigation with no signs of any chronic disease and latent infection at the time. Hyperimmune plasma donors (HPD) group was formed from patients, who underwent abdominal surgical infection including AS not more than