

10. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study // Shock. – 2014. – Vol. 42. №2. – P.121-128.
11. Karu I., Starkopf J., Zilmer K., Zilmer M. Growth factors serum levels in coronary artery disease patients scheduled for bypass surgery: perioperative dynamics and comparisons with healthy volunteers // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P.985404.
12. Kovacević R., Majkić-Singh N., Ignjatović S., et al. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery // Clin Lab. – 2004. – Vol. 50. – P.437-445.
13. Li P.J., Wei M.X., Liu J.S., et al. Effect of pericardial suction blood re-transfusion in off-pump coronary artery bypass grafting on inflammatory cytokines, myocardial injury and pulmonary function // Zhonghua. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2008. – Vol. 46. №9. – P.677-680.
14. Mirhafez S.R., Zarifian A., Ebrahimi M., et al. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease // Clin Biochem. – 2015. – Vol. 48. №9. – P.575-580.
15. Miwa K., Tanaka M., Okazaki S., et al. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol. 33. – P.400-405.
16. Packard R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54 – P.24-38.
17. Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C., et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9 month mortality after coronary artery stenosis // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P.2332-2338.
18. Roy S., Saha K., Mukherjee K., et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting: a comparison between on-pump and off-pump techniques // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2014. – Vol. 30. №4. – P.333-41.
19. Uyar I.S., Onal S., Uysal A., et al. Evaluation of systemic inflammatory response in cardiovascular surgery via interleukin-6, interleukin-8, and neopterin // Heart Surg Forum. – 2014. – №17(1). – P. E13-17.

Информация об авторе:

Рубаненко Олеся Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com.

Information About the Author:

Rubanenko Olesia Anatolevna – MD, PhD, assistant to department of faculty therapy, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com.

© ЛАЗИЦКАЯ А.М., ИЛЛАРИОНОВА Е.А. – 2016
УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЛУОКСЕТИНА

Анна Марковна Лазницкая, Елена Анатольевна Илларионова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения флуоксетина в субстанции и капсулах, отличающаяся использованием в качестве образца сравнения калия дихромата и калия феррицианида. Обоснованы оптимальные условия определения: выбор раствора сравнения, растворитель – 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, аналитическая длина волны – 262 нм. Определен коэффициент пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции составило не более 0,006, для таблеток не более 0,006.

Ключевые слова: спектрофотометрическое определение, УФ спектр, оптический образец сравнения, коэффициент пересчета, флуоксетин, калия дихромат, калия феррицианид.

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF FLUOXETINE

A.M. Lazitskaya, E. A. Illarionova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The unified technique of spectrophotometric definition of fluoxetine in substance and capsules differing in use as an example of comparison of potassium dichromate and potassium ferricyanide has been developed. Optimum conditions of definition have been substantiated: a comparison solution choice, solvent – 0,1M solution of hydrochloric acid, analytical wavelength – 262 nm. The recalculation coefficient is defined. The relative standard deviation of the developed technique for substance amounted to no more than 0,006, for capsules – no more than 0,006.

Key words: spectrophotometric determination, UV spectrum, optical reference sample, conversion factor, fluoxetine, potassium dichromate, potassium ferricyanide.

Широкое применение в медицинской практике находит антидепрессивное лекарственное средство – флуоксетин. Этот препарат рекомендуют при разных видах депрессии (особенно сопровождающихся страхом), в том числе в случаях устойчивости к действию других антидепрессантов [5].

Критический анализ данных литературы и нормативной документации (НД) показал, что для количественного определения флуоксетина предложен метод кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты [6]. Указанный метод является длительным, трудоемким, требует использования летучих и токсичных растворителей. Анализ капсул флуоксети-

на проводится спектрофотометрическим методом или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием рабочего стандартного образца [7]. Метод ВЭЖХ требует использования дорогостоящих импортных хроматографов, сорбентов, растворителей. Спектрофотометрический метод отличается доступностью, простотой методик анализа, экспрессностью, высокой чувствительностью, воспроизводимостью, низкой токсичностью. Более широкому использованию данного метода для анализа субстанций препятствует отсутствие образцов сравнения. В связи с этим оптимизация спектрофотометрического определения флуоксетина с использованием оптических об-

разцов сравнения является актуальной проблемой.

Цель настоящего исследования – разработать новую методику количественного определения флуоксетина спектрофотометрическим методом с использованием оптических образцов сравнения.

Материалы и методы

В работе использовали фармацевтическую субстанцию флуоксетина и капсулы флуоксетина по 20 мг, отвечающие требованиям нормативных документов, калия дихромат хч, калия феррицианид хч, 0,1М раствор натрия гидроксида, приготовленный из фиксанала, 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, приготовленный из фиксанала, спирт этиловый 95%, воду очищенную. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре СФ-2000 в кюветах 1 см на фоне растворителя. Величину рН контролировали с помощью рН-метра ИТ-1101.

При статистической обработке результатов анализа использовали методы Стьюдента и Фишера [2] Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оптимизации условий спектрофотометрического определения флуоксетина были изучены спектры поглощения растворов флуоксетина в области от 200 до 400 нм в интервале рН 1,1 – 13,0 (рис. 1).

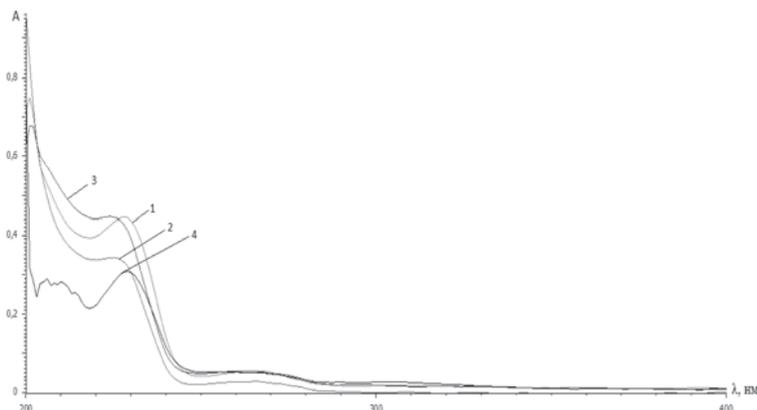


Рис. 1. УФ спектр 0,05% раствора флуоксетина гидрохлорида при различных значениях рН: 1 – рН=1,3; 2 – рН=7,1; 3 – рН=6,2; 4 – рН=13,2.

Из представленных экспериментальных данных видно, что УФ-спектр поглощения флуоксетина характеризуется двумя полосами поглощения с максимумами поглощения при длинах волн 224 ± 1 нм, 262 ± 1 нм (рН 1,3; 7,1) и при длинах волн 228 ± 1 нм, 262 ± 1 нм (рН 6,2; 13,2). Следует отметить, что при переходе от рН = 1,3 к рН = 13,2 наблюдается гиперхромный эффект. Изучение стабильности растворов флуоксетина показало, что сохранение оптических свойств наблюдается при рН = 1,3 и рН = 6,2. При других значениях рН растворы менее стабильны.

В качестве растворителя для анализа флуоксетина был выбран 0,1М раствор хлористоводородной кислоты. В данном растворителе раствор флуоксетина (рН 1,3) наиболее стабилен. Для приготовления растворов первого разведения использовали воду очищенную, так как она является наиболее доступным растворителем, и анализируемое вещество в воде умеренно растворимо.

В качестве аналитической выбрали длину волны 262 нм, соответствующую длинноволновому максимуму поглощения флуоксетина

в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты.

Методом наименьших квадратов определено уравнение градуировочного графика для спектрофотометрического определения флуоксетина $A = 0,0023C - 0,00001$, $S_A = 0,002$ (рН=1,3) при аналитической длине волны 262 нм (A – оптическая плотность растворов, C – концентрация растворов, мкг/мл).

Для количественного определения флуоксетина в субстанции спектрофотометрическим методом необходимо выбрать образец сравнения. Выбор оптических образцов сравнения осуществляли, исходя из аналитической длины волны лекарственного вещества, оптимального растворителя и оптимальной области поглощения образца сравнения [1,3,4].

В качестве оптических образцов сравнения для определения флуоксетина использовали вещества неорганической природы калия дихромат и калия феррицианид [1,3,4]. Калия дихромат и калия феррицианид выпускаются серийно промышленностью квалификации хч, на них имеются ГОСТы (ГОСТ 4220-75, ГОСТ 4206-75 соответственно), регламентирующие их качество, они доступны, имеют низкую стоимость, содержание основных веществ определено химическим методом и составляет не менее 99,9%.

Спектры поглощения растворов калия дихромата [3] в интервале рН 10,0-13,0 характеризуются двумя полосами с максимумами поглощения при 275 ± 1 нм и 373 ± 1 нм. При уменьшении кислотности среды (рН 7,5) наблюдается уменьшение интенсивности поглощения вещества без изменения максимумов. Дальнейшее изменение рН растворов в сторону кислотности (рН 5,0-1,1) приводит к гипсохромному сдвигу максимумов поглощения. При уменьшении кислотности среды в спектрах поглощения калия дихромата наблюдаются максимумы при 257 ± 1 нм и 350 ± 1 нм. Изучение стабильности растворов дихромата калия при оптимальных значениях рН показало, что в течение суток раствор дихромата калия более стабилен при рН 1,1.

Спектр поглощения раствора калия феррицианида [1,4] в интервале рН 1,1-13,0 характеризуется тремя полосами поглощения с максимумами при 261 ± 1 нм, 303 ± 1 нм и 421 ± 1 нм и минимумами при 243 ± 1 нм, 273 ± 1 нм и 355 ± 1 нм. При уменьшении кислотности среды спектр поглощения не меняется. Изучение стабильности раствора калия феррицианида показало, что в течение суток оптические характеристики растворов изменяются незначительно, а в дальнейшем происходит гидролиз соли, что приводит к изменению интенсивности поглощения растворов и гипсохромному смещению максимумов поглощения.

На рисунках 2 и 3 представлены спектры поглощения растворов флуоксетина гидрохлорида, калия дих-

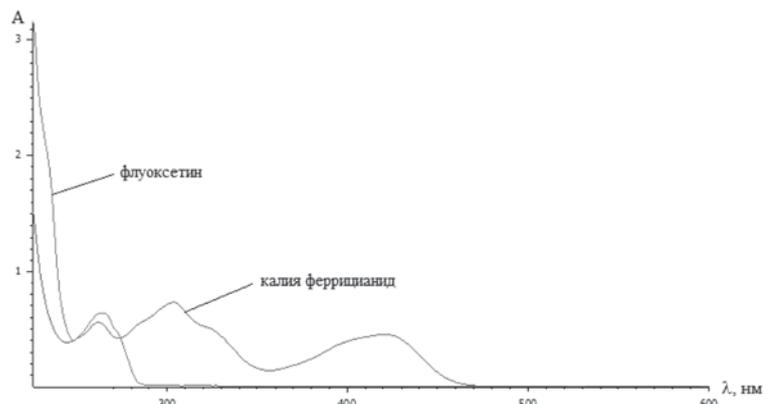


Рис. 2. УФ-спектры поглощения растворов флуоксетина гидрохлорида и калия феррицианида.

ромата и калия феррицианида в 0,1 М растворе хлоридоводородной кислоты.

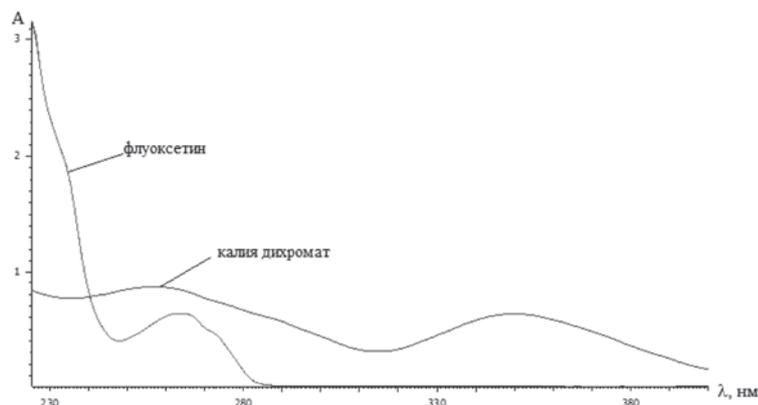


Рис. 3. УФ-спектры поглощения растворов флуоксетина гидрохлорида и калия дихромата.

Из данных рисунков видно, что полосы поглощения флуоксетина, калия дихромата и калия феррицианида в области аналитической длины волны сходны, но различаются по интенсивности поглощения в связи с чем, вводится коэффициент пересчета, являющийся отношением удельных показателей поглощения оптического E_{oc} и рабочего E_{oc} образцов сравнения $K_{пер} = E_{oc}^{oc} / E_{oc}$, где E_{oc}^{oc} — удельный показатель поглощения оптического образца сравнения, E_{oc} — удельный показатель поглощения рабочего образца сравнения определяемого (исследуемого) вещества.

Результаты определения коэффициента пересчета представлены в таблице 1.

Результаты спектрофотометрического определения флуоксетина в субстанции и капсулах представлены в таблице 2.

Проведена валидационная оценка разработанной методики по критериям: специфичность, сходимость, воспроизводимость, линейность результатов, аналитическая область методики (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о пригодности предложенных методик.

Анализ приведенных результатов показывает, что относительная погрешность количественного определения флуоксетина по различным образцам сравнения не превышает 0,41%. Методика спектрофотометрического определения с использованием оптических образцов сравнения характеризуется хорошей воспроизводимостью (S_r не превышает 0,006).

Разработанная методика спектрофотометрического определения по оптическим образцам сравнения отличается доступностью, экспрессностью, высокой воспроизводимостью, отсутствием высокотоксичных реактивов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.01.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артасюк Е.М., Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Пантелеева Н.М. Спектрофотометрическое определение нимесулида // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 63. №5. – С.33-36.

Таблица 4

Результаты валидационной оценки методики спектрофотометрического определения флуоксетина

Параметры	Критерии валидности	Результаты испытания по стандартам	
		Калия дихромат	Калия феррицианид
1.Специфичность		Специфична	Специфична
2.Сходимость	RSD < 2% $t_{табл} \geq t_{выч}$	RSD=0,27 $t = 1,78$ ($t_{табл} = 2,26$), n=10	RSD=0,39 $t = 2,23$ ($t_{табл} = 2,26$), n=10
3.Воспроизводимость	RSD < 3% $t_{табл} \geq t_{выч}$	RSD=0,16 $t = 0,95$ ($t_{табл} = 2,26$), n=10	RSD=0,34 $t = 1,86$ ($t_{табл} = 2,26$), n=10
4. Линейность результатов	$r \geq 0,99$	$r = 0,9974$; $y = 0,0023C - 0,00001$	$r = 0,9974$; $y = 0,0023C - 0,00001$
5. Аналитическая область методики	интервал концентраций	5 – 45 мг/мл	5 – 45 мг/мл

4. Илларионова Е.А., Иноземцев П.О., Сыроватский И.П. Разработка методики количественного определения зовиракса // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – Спецвыпуск С. – С.88-92.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15 изд.,

перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.

6. Нормативный документ 42-15371-08. Субстанция флуоксетин. – М., 2008. – 27 с.
7. Нормативный документ 42-05406219-05. Флуоксетин капсулы 10 и 20 мг. – М., 2005. – 16 с.

REFERENCES

1. Artisyuk E.M., Illarionov E.A., Syrovatskiy I.P., Panteleeva N.M. Spectrophotometric determination of nimesulide // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2006. – Vol. 63. №5. – P.33-36. (in Russian)
2. State Pharmacopoeia of the USSR. – Vol. 1. Common methods of analysis. – 11th. ed. – Moscow: Meditsina, 1987. – 336 p. (in Russian)
3. Illarionova E.A., Syrovatskiy I.P., Inozemtsev P.O. New variant spectrophotometric determination of drotaverine // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2011. – Vol. 88. №5. – P.75-77. (in Russian)

4. Illarionova E.A., Inozemtsev P.O., Syrovatskiy I.P. The development of the methodology of quantitation determination of zovirax // Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2012. – No.С. – P.88-92. (in Russian)
5. Mashkovskii M.D. Drugs. – 15 ed., Rev., Rev. and add. – Moscow: Novaya Volna 2005. – 1200 p. (in Russian)
6. Normative document 42-15371-08. Substance Fluoxetine – Moscow, 2008. – 27 p. (in Russian)
7. Normative document 42-05406219-05. Fluoxetine 10 and 20 mg capsules – Moscow, 2005. – 16 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Лазичкая Анна Марковна – аспирант кафедры; Илларионова Елена Анатольевна – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru.

Information About the Authors:

Lazitskaya Anna Marcovna – graduate student of the department; Illarionova Elena Anatolievna – PhD, professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st, 1, ISMU, department of pharmaceutical and toxicological chemistry, tel. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru

© ВЕРЕС И.А. – 2016
УДК 618.3-06

НОВЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОСЛЕРОВОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ

Ирина Анатольевна Верес

(Белорусская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. М.А. Герасименко, кафедры акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. С.Л. Воскресенский)

Резюме. Разработана методика количественной оценки выраженности послеродового эндометрита. Методика обладает объективной чувствительностью и специфичностью и позволяет проводить статистическую обработку данных. Разработка проведена двумя методами: последовательным статистическим анализом Вальда и экспертным. Новая методика позволяет определить выраженность клинических проявлений эндометрита у родильниц в баллах до- и после проведения лечения и количественно выразить эффективность лечения с вычислением критериев значимости. Новый подход дает возможность объективно сравнивать разные способы терапии и проводить контролируемые испытания.

Ключевые слова: количественная методика, послеродовый, эндометрит, баллы, признаки.

A NEW METHODOLOGY FOR QUANTIFYING POSTPARTUM ENDOMETRITIS

I.A. Veres

(Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus)

Summary. We have developed a method of quantifying the severity of postpartum endometritis. The technique has the objective specificity and sensitivity and enables statistical processing. The development was carried out by two methods: a consistent statistical analysis and expert Wald. The new method allows to determine the severity of the clinical manifestations of endometritis in postpartum women in scores before and after treatment and to quantify the effectiveness of treatment with the computation of reliability criteria. New approaches make it possible to compare objectively the different therapies and conduct controlled trials.

Key words: quantitative methodology, postpartum endometritis, scores, features.

Несмотря на внедрение в практику современных методов диагностики и лечения, число послеродовых эндометритов (далее – ПЭ) остается достаточно высоким (от 2,6 до 40%) [2,4,6,7,9,11]. Немаловажное значение в эффективном лечении заболевания имеют своевременные диагностические мероприятия. Поэтому разработка и совершенствование методов диагностики ПЭ играет значимую роль. В связи с этим методика для количественной оценки ПЭ должна быть чувствительной и объективной и отражать степень выраженности всех его признаков. Она необходима как для сравнительной

оценки выраженности заболевания, так и для исследования динамики симптомов в процессе терапии.

В литературе опубликованы различные методики для оценки ПЭ, основывающиеся как на субъективных, так и объективных признаках [2,4,7,9,11,12].

Методика О.В. Ярустовской, А.Г. Куликова, В.А. Ананьева (2011) включает в себя: определение показателей общего и биохимического анализов крови, бимануальное и ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ); бактериоскопическое и бактериологическое исследование лохий. Интенсивность каждого признака