

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

---



# Клінічна Фармація

---

## CLINICAL PHARMACY

Том 10, №4. – 2006

Харків  
Видавництво НФаУ

**Редакційна колегія:**

К.М.Амосова, О.Г.Башура, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*),  
В.В.Болотов, В.С.Бондар, Л.М.Вороніна, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко,  
В.І.Грищенко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, І.Л.Дикий, С.М.Дроговоз,  
А.Б.Зборовский (Russia), І.А.Зупанець (**головний редактор**),  
В.М.Коваленко, О.М.Корж, О.М.Котенко (*директор видавництва*),  
В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, В.А.Насонова (Russia),  
І.М.Перцев, С.Б.Попов, І.М.Риженко, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,  
О.В.Стефанов, О.П.Тимошенко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман,  
В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлєва  
(*заступник головного редактора*)

**Редакційна рада:**

О.Я.Бабак, Н.Бакрачева (Болгарія), О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко,  
Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб,  
Л.О.Громов, Н.В.Дедух, З.Д.Димитрова (Болгарія), A.Kiev (USA),  
Т.Г.Калинюк, А.П.Картиш, В.С.Комар, О.О.Корж, В.І.Мальцев,  
В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлів, J.Mircheva (Belgium),  
М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінціцький, В.О.Усенко,  
М.Б.Шегедин, М.І.Яблучанський

**У черговому випуску журналу надана стаття з результатами нового підходу до лікування дітей з ацетонемією із застосуванням ксилітолвмісного інфузійного розчину. Представлений огляд літератури щодо сучасних аспектів фармакотерапії екземи. В оригінальній статті дослідженні соціальні аспекти, проблеми та перспективи розвитку первинної медико-санітарної та фармацевтичної допомоги за умов впровадження сімейної медицини в Україні. Надруковані оригінальні статті з результатами доклінічного вивчення нових лікарських препаратів та досліджені підходи до посилення противиразкової дії ранітидину за допомогою комбінації з антиоксидантами, вивчено структурні зміни печінки в умовах застосування сучасної противиразкової терапії.**

**Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.**

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол №4 від 27.11.2006 р.)

Журнал “Клінічна фармація” включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

# Клінічна фармакологія та фармакотерапія

РЕЦЕНЗЕНТИ

РУБРИКИ:

**ВОЙТЕНКО Г. М.**

д. м. н., професор

**ДЗЯК Г. В.**

д. м. н., професор,  
академік АМН України

**ЗУПАНЕЦЬ І. А.**

д. м. н., професор

**КОВАЛЕНКО В. М.**

д. м. н., член-кореспондент  
АМН України

**КОРЖ О. О.**

д. м. н., професор

**МЕРЦАЛОВ В. С.**

д. м. н., професор

**ПОПОВ С. Б.**

д. м. н., професор

**СВІНЦІЦЬКИЙ А. С.**

д. м. н., професор

**ФЕЩЕНКО Ю. І.**

д. м. н., професор,  
академік АМН України



# ВПЛИВ ІНФУЗІЙНОЇ АНТИКЕТОГЕННОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ВУГЛЕВОДНО-ЛІПІДНОГО ОБМІNU ТА НА ДЕЯКІ ГОРМОНИ СТРЕСУ У ДІТЕЙ ІЗ АЦЕТОНЕМІЄЮ НА ТЛІ КРИТИЧНИХ СТАНІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ

**М.А.Георгіянц, Є.В.Шилова\***

Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня\*

**Ключові слова:** діти; ацетонемія; вуглеводно-ліпідний обмін; інфузійна терапія; глюкоза; ксилітол

У статті стисло викладені теоретичні механізми розвитку ацетонемії у дітей при порушенні вуглеводно-ліпідного обміну на тлі критичних станів. Звернено увагу на відсутність у наукових джерелах чітких даних, що відображають стан вуглеводно-ліпідного обміну та гормонів стресу у дітей із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу. Наведені недоліки існуючих методик лікування ацетонемії у дітей на тлі критичних станів. Продемонстровані теоретичні передумови для використання з антикетогенною метою ксилітоломісного інфузійного розчину — “Ксилату”. Запропонована методика інфузійної антикетогенної терапії комбінацією 10% розчину глюкози та “Ксилату” у дозі 60 та 20 мл/кг маси тіла хворого відповідно шляхом тривалої інфузії протягом доби. Надані результати власного дослідження, які відображають зміни вуглеводного та ліпідного обміну, а також вміст деяких гормонів стресу у сироватці дітей із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу при використанні різних схем інфузійної антикетогенної терапії.

**Р**озвиток ацетонемії (ацетонемічного стану, недіабетичного кетозу) у дітей на тлі критичних станів інфекційного генезу є досить поширеним явищем [3, 6, 14]. Передумовою для її виникнення у цих хворих є вікові особливості обміну речовин (інтенсивний метаболізм, низькі запаси глікогену, високий вміст неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у сироватці) у сукупності з аліментарним голодуванням, зокрема, вуглеводним, та стресовим метаболізмом, які притаманні критичним станам інфекційного генезу [2, 8-10].

Як добре відомо, кетонові тіла починають інтенсивно утворюватися переважно при дисбалансі вуглеводно-ліпідного обміну. Не-

стача вуглеводів у харчуванні призводить до активації процесів ліпополізу для забезпечення енергетичних потреб організму. У той же час при посиленні ліпополізу утворюється велика кількість НЕЖК, які метаболізуються до універсального метаболічного субстрату — ацетилкоензиму-А (ацетил-КоА) [4]. Окрім того, при критичних станах, які завжди є стресовими, активується секреція багатьох катаболічних гормонів: кортизолу, катехоламінів, тироксину тощо. Вони також сприяють посиленню ліпополізу, гліколізу та глюконеогенезу [7, 13]. Надлишок ацетил-КоА, що утворюється при активному ліпополізі, за умов дефіциту вуглеводів не має можливості повністю вступати до циклу

Кребса для подальшого утворення енергетичних сполук. Тому для утилізації цього субстрату активуються процеси кетогенезу [2]. Вищевикладені процеси є теоретичними механізмами утворення кетонових тіл в умовах стресу та голодування. На жаль, у доступній нам літературі не знайшлося даних, які б чітко відображали метаболічні процеси саме у дітей із критичними станами інфекційного генезу, у яких спостерігається розвиток ацетонемії.

Основою запропонованих раніше методик лікування ацетонемії у дітей є збагачена вуглеводами дієта, парентеральне введення розчинів глюкози, натрію бікарбонату, ліпотропних препаратів, вітамінів тощо [3, 6, 14]. Але у дітей на тлі критичних станів інфекційного генезу застосування цих рекомендацій проблематичне (наприклад, вуглеводна дієта при зниженні толерантності до ентерального харчування), а іноді й небажане. Так, ви-

**М.А.Георгіянц** — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти

**Є.В.Шилова** — лікар-анестезіолог відділення інтенсивної терапії Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні

Таблиця 1

**Розподіл хворих у групах за нозологічними формами захворювання при надходженні до відділення інтенсивної терапії**

Нозологічна форма	I група		II група	
	n	P±S <sub>p</sub>	n	P±S <sub>p</sub>
Тяжкі кишкові інфекції	18	46,2±8,0	20	48,8±7,8
Тяжкі нейроінфекції	8	20,5±6,5	7	17,1±5,9
Тяжкі інфекції органів дихання	13	33,3±7,6	14	34,2±7,4

користання розчинів глюкози у хворих на тлі критичних станів може посилювати лактат-ацидоз, викликати набряк головного мозку. У літературі існує багато повідомлень щодо порушення метаболізму глюкози у хворих на тлі критичних станів [7, 12, 13, 15]. Введення розчинів натрію бікарбонату може призводити до гіпернатріемії та гіперосмолярності [1]. Крім того, запропоновані методики лікування ацетонемії у дітей не враховують розширення спектра препаратів, яким притаманна антикетогенна здатність. Так, на-шу увагу привернув інфузійний розчин “Ксилат”, основою якого виступає цукроспирт ксилітол. За даними літератури, ксилітол має найбільший антикетогенний ефект у порівнянні з іншими вуглеводами та цукроспиртом. Крім того, його засвоєння відбувається без участі інсуліну, що має велику цінність в умовах стресу [1, 5, 11]. Тому метою нашого дослідження було надати характеристику стану вуглеводно-ліпідного обміну та деяких гормонів стресу у дітей із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу, а також оцінити вплив різних тактик інфузійної антикетогенної терапії, у тому числі і запропонованої нами власної методики на основі комбінації 10% глюкози з “Ксилатом” на ці важливі ланки гомеостазу хворих.

#### **Матеріали та методи**

У роботі проаналізовані та узагальнені результати обстеження та лікування 80 хворих із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу, які надходили до відділення інтенсивної те-

рапії (ВІТ) Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні на протязі 2004-2006 рр. У залежності від складу інфузійної антикетогенної терапії, яка застосувалась, пацієнтів було поділено на дві групи: група I, хворі якої в якості антикетогенного субстрату парентерально отримували 10% розчин глюкози у дозі 60 мл/кг маси тіла за добу; група II, де в якості антикетогенного субстрату парентерально використовувалась комбінація 10% розчину глюкози та “Ксилату” у дозі 60 та 20 мл/кг маси тіла за добу відповідно. До групи I надійшло 39 дітей середнім віком 29,5±3,4 міс із середньою масою тіла 13,7±0,8 кг. У групі II (n=41) середній вік хворих склав 28,4±4,3 міс, середня маса тіла — 12,8±1,1 кг. Середній термін від початку захворювання до госпіталізації дітей у ВІТ у групі I склав 2,8±0,3 доби, у групі II — 2,9±0,2. Розподіл пацієнтів у групах за статтю та нозологічними формами при госпіталізації до ВІТ наданий у табл. 1. За всіма вищевиведеними показниками хворі у групах дослідження вірогідно між собою не відрізнялись ( $p>0,05$ ).

Усім хворим у групах проводилась етіотропна антибактеріальна терапія в залежності від нозологічної форми захворювання згідно із наказом МОЗ України №354 від 09.07.04 р., регідратаційна терапія із використанням сольових розчинів за загальноприйнятими схемами, по показаннях призначались протиблютові та протисудомні препарати, муколітики, антипіретики, дезагреганти тощо. Антикетогенні розчини — 10% р-н глюкози та “Ксилат” — вво-

дилися внутрішньовенно шляхом тривалої інфузії протягом доби за допомогою інфузоматів “Ютас” (Україна), що дозволило забезпечити введення антикетогенних субстратів зі швидкістю, яка не перебільшувала швидкість їх утилізації. На етапах лікування інсулін пацієнтам не призначався.

Визначення біохімічних показників проводилось при надходженні хворих до ВІТ та на 3 добу лікування. Визначення загального рівня кетонових тіл сироватки проводилось за методом Натальсона [15]. Рівень кетонових тіл у сечі вивчався як за допомогою традиційної напівкількісної реакції з нітропрусидом (проба Лестраде), так і за допомогою тест-стрічок “TetraPHAN” (PLIVA, Чехія), що дають можливість оцінити рівень кетонурії в ммол/л. Рівень глюкози у сироватці визначався за допомогою аналізатора “ЕКСАН-Г”, у сечі — тест-стрічками “TetraPHAN”. Визначення рівня НЕЖК у сироватці крові проводилось спектрофотометричним методом (Меньшиков В.В., 1987 р.). Визначення сироваткової концентрації кортизолу проводилось методом імуноферментного аналізу за допомогою набору “Стероид-ІФА-кортизол” (ЗАТ “Алкор-БІО”, Біларусь), інсуліну — методом твердофазового двобічного ензимного імуноаналізу за допомогою набору “Insulin ELISA KIT” (“DRG”, Чехія).

Оцінка вірогідності відмінностей отриманих середніх значень показників із їх нормальними величинами проводилася на підставі критерію t (критерій Стьюдента).

#### **Результати та їх обговорення**

При надходженні до ВІТ середнє значення рівня глюкози сироватки пацієнтів групи I склало 5,7±0,3 ммол/л, що перебільшувало вищу межу норми на 3,6±3,0%, але не мало з нею вірогідної різниці ( $p>0,05$ ). У хворих групи II цей показник залишився у межах норми — 5,1±0,3 ммол/л та не мав вірогідної різниці з рівнем глікемії пацієнтів групи I

Таблиця 2

**Розподіл хворих у групах за рівнем глікемії (ммоль/л) відносно норми на етапах лікування у відділенні інтенсивної терапії**

Етап лікування	Рівень глікемії	I група (n=39)		II група (n=41)	
		n	P±S <sub>p</sub>	n	P±S <sub>p</sub>
При надходженні до ВІТ	Менше 3,3	1	2,6±2,5	4	8,9±4,6
	3,3-5,5	18	46,2±8,0	22	53,7±7,3
	Понад 5,5	20	51,3±8,0	15	36,6±7,5
На 3 добу	Менше 3,3	2	5,1±3,5	0	0
	3,3-5,5	31	79,5±6,5***/''	38	92,7±4,1***/'''
	Понад 5,5	6	15,4±5,8''	3	7,3±4,1''

Примітки:

- 1) \*\*\* — p<0,001 у порівнянні з відсотком хворих із гіпо- та гіперглікемією цієї ж групи на даному етапі спостереження;  
2) ' — p<0,05, '' — p<0,01, '''' — p<0,001 у порівнянні з відсотком хворих при надходженні до ВІТ.

(p>0,05). На 3 добу лікування середні значення сироваткової концентрації глукози хворих в обох групах були у межах норми та не мали між собою вірогідної різниці (p>0,05). Також було проаналізовано результати розподілу пацієнтів у групах за рівнем глукози у сироватці відносно норми (табл. 2). При розподілі хворих за цим принципом було виявлено, що при надходженні до ВІТ у I групі кількість пацієнтів із гіперглікемією склала більшість — 51,3±8,0%, тоді як у II групі у більшості хворих спостерігалась нормоглікемія — 53,7±7,3%. Натомість вірогідної різниці між відсотком хворих із нормоглікемією та гіперглікемією в кожній групі не було (p>0,05). Хворих із гіпоглікемією було лише 5: у I групі — 1 (2,6±2,5%), у II групі — 4 (8,9±4,6%). На цьому етапі спостереження за кількістю пацієнтів із різними глікемічними профілями групи між собою вірогідно не відрізнялись (p>0,05) (табл. 3). Че-

різнялись (p>0,05). На 3 добу лікування у вірогідній більшості хворих обох груп спостерігалась нормоглікемія (p<0,001). У I групі відсоток пацієнтів із нормальним рівнем глукози сироватки був на 16,6±5,9% меншим, ніж у групі II, хоча вірогідної різниці між ними не було (p>0,05). Відсоток хворих із гіперглікемією у I групі був удвічі більший, ніж у II групі, але також вірогідно від нього не відрізнявся (p>0,05). Слід зазначити, що на 3 добу лікування у 2 (5,1±3,5%) пацієнтів I групи спостерігалась гіпоглікемія.

Було звернено увагу на те, що у багатьох хворих при надходженні до ВІТ спостерігалась глукозурія. Так, середні значення концентрації глукози у сечі хворих обох груп перевищували верхню межу норми в 3-3,5 рази, хоча не мали з нею вірогідної різниці (p>0,05), між собою ці показники у групах також вірогідно не відрізнялися (p>0,05) (табл. 3). Че-

рез 12 годин у хворих I групи концентрація глукози у сечі зростала на 65,8±7,5% у порівнянні з початковим рівнем, що набувало вірогідної різниці як з нормою, так і з середнім значенням рівня глукозурії у хворих II групи (p<0,05). У цей час у пацієнтів II групи середнє значення рівня глукозурії зменшувалось у 8 разів у порівнянні з початковим значенням та було у межах норми. У I групі концентрація глукози у сечі хворих через 24 та 36 годин лікування ще перебільшувала верхню межу норми, хоча не мала з нею вірогідної різниці (p>0,05), і тільки з 3 доби лікування зменшувалась до нормальних величин. Тим часом рівень глукозурії пацієнтів II групи залишався у межах норми, а з 3 доби зовсім не визначався. Okрім того, концентрація глукози у сечі хворих I групи була вірогідно більшою, ніж у пацієнтів II групи до 5 доби лікування (p<0,05).

Таблиця 3

**Динаміка рівня глукозурії (ммоль/л) у хворих по групах на етапах лікування у відділенні інтенсивної терапії (M±m)**

Група	При надходженні до ВІТ	Через 12 год	Через 24 год	Через 36 год	На 3 добу	На 4 добу	На 5 добу
I	3,8±2,4	6,3±2,3*	4,2±3,0	1,1±0,3	0,4±0,3	0,5±0,2	0,2±0,2
II	3,3±2,0	0,4±0,2#	0,4±0,2	0,1±0,1##	0	0#	0

Примітки: тут і далі

- 1) \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001 у порівнянні з нормою;  
2) # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001 у порівнянні з показником хворих у групі I;  
3) норма концентрації глукози у сечі при кількісному визначенні — 0,5±0,3 ммоль/л.

Таблиця 4

**Динаміка показників ліпідного обміну хворих у групах на етапах лікування у відділенні інтенсивної терапії ( $M \pm m$ )**

Показник	При надходженні до ВІТ		На 3 добу	
	I група	II група	I група	II група
НЕЖК сироватки, мкмоль/л	779,7±83,7*	825,1±95,5*	556,4±246,7	438,5±82,4**
Кетонові тіла сироватки, ммоль/л	2,3±0,2*	2,2±0,2*	1,1±0,1***	0,6±0,04***# # #
Кетонові тіла сечі, ммоль/л	6,1±1,0	8,9±1,0	1,3±0,3***	0,5±0,2***#
Кетонові тіла сечі, “+”	4,0±0,0	4,0±0,0	3,1±0,1***	1,0±0,2***# # #

Примітки:

- 1) норма НЕЖК у сироватці у дітей даного віку — 450,0±150 мкмоль/л;
- 2) норма вмісту кетонових тіл у сироватці (метод Натальсона) — 1,3±0,4 ммоль/л;
- 3) у сечі кетонові тіла у нормі не визначаються
- 4) “ —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  у порівнянні з відсотком хворих при надходженні до ВІТ.

При надходженні до ВІТ у хворих обох груп спостерігалось вірогідне підвищення рівня НЕЖК сироватки у порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ). Між собою середні значення рівня НЕЖК сироватки кро-ві хворих у групах на цей час вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). На 3 добу лікування середні значення сироваткової концентрації НЕЖК у хворих обох груп були менше, ніж при надходженні па-циєнтів до ВІТ, причому у II групі — вірогідно ( $p < 0,01$ ), в обох гру-пах середні значення рівня НЕЖК у сироватці пацієнтів припиняли вірогідно відрізнятися від норми ( $p > 0,05$ ), а також не мали вірогідної різниці між собою ( $p > 0,05$ ), хоча у пацієнтів II групи цей по-казник був на чверть менше, ніж у хворих I групи (табл. 4).

Середні значення рівня кето-нових тіл у сироватці хворих обох груп при надходженні до ВІТ бу-ли вірогідно вище за норму ( $p < 0,05$ ), між собою ці показники пацієнтів у групах вірогідно не відрізня-лися ( $p > 0,05$ ). При досліджені кетонурії різними лабораторними методами у хворих обох груп бу-

ла виявлена значна кетонурія, за середніми значеннями якої па-циєнти в групах між собою віро-гідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). На 3 добу лікування середні зна-чення вмісту кетокислот у сиро-ватці хворих обох груп знижуву-вались до норми та були вірогідно менші, ніж при надходженні па-циєнтів до ВІТ ( $p < 0,01$ ). Але рівень ацетонемії у пацієнтів II групі був вірогідно менше, ніж у хворих I групи ( $p < 0,001$ ). Також на 3 добу лікування мало місце вірогідне зниження рівня кетоно-вих тіл у сечі хворих обох груп у порівнянні з початковими показ-никами ( $p < 0,001$ ). Знов таки, се-редні значення вмісту кетонових тіл у сечі, визначені різними мето-дами, у хворих II групи були вірогідно меншими, ніж у паці-єнтів I групи ( $p < 0,05$  при визна-ченні кетонурії тест-стрічками “Tet-гаРНА”,  $p < 0,001$  — пробою Ле-страде).

Аналізуючи вміст гормонів стресу у хворих обох груп при над-ходженні до ВІТ, можна відзначи-ти вірогідне збільшення сироват-кової концентрації кортизолу у

порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ) (табл. 5). За цим показником па-циєнти в групах між собою віро-гідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Середні значення сироваткової кон-центрації інсуліну хворих обох груп також вірогідно перевишу-вали норму ( $p < 0,001$  у I групі,  $p < 0,01$  у II групі). Однак пацієнти I групи мали вірогідновищий рівень інсулінемії, ніж хворі II групі ( $p < 0,01$ ). На 3 добу лікування у хворих обох груп середні зна-чення сироваткової концентрації кортизолу зменшувались у порів-нянні з початковими показника-ми, але не вірогідно ( $p > 0,05$ ); крім того, вони залишались віро-гідно вищі за норму ( $p < 0,01$ ). Між собою середні значення рів-ня кортизолу сироватки хворих у групах на 3 добу лікування віро-гідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Зміна рівня інсуліну сироватки у хворих груп дослідження на 3 добу лікування відбувалась по-різному. Так, у пацієнтів II групи спостерігалось деяке зниження ін-сулінемії у порівнянні з початко-вим рівнем, що не призводило до припинення її вірогідної різниці з

Таблиця 5

**Динаміка показників деяких гормонів стресу хворих у групах на етапах лікування у відділенні інтенсивної терапії ( $M \pm m$ )**

Показник	При надходженні до ВІТ		На 3 добу	
	Група I	Група II	Група I	Група II
Кортизол сироватки, нмоль/л	1438,4±137,5***	1276,7±137,0***	1076,0±142,5**	983,6±109,0**
Інсулін сироватки, мкОд/мл	78,3±15,7***	32,2±7,1***# #	105,4±24,7***	29,4±7,7***# #

Примітка: норма кортизолу у сироватці — 315,0±185,0 нмоль/л, інсуліну — 11,7±1,2 мкОд/мл.

нормою ( $p<0,05$ ). Натомість у пацієнтів I групи спостерігалось збільшення середнього значення сироваткової концентрації інсуліну у порівнянні з початковим показником. Зберігалась вірогідна різниця між рівнем інсуліну сироватки хворих I групи та нормою ( $p<0,001$ ), а також з цим показником у пацієнтів II групи ( $p<0,01$ ).

#### ВИСНОВКИ

1. У дітей із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу спостерігаються біохімічні маркери стресового обміну речовин: гіперкортицизм, гіперінсулінізм та відносна інсу-

лінорезистентність, тенденція до гіперглікемії, глюкозурія, активування процесів ліполізу.

2. Парентеральне використання з антикетогенною метою лише 10% розчину глюкози у дозі 60 мл / кг маси тіла за добу у дітей із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу призводить до дисбалансу гормональної регуляції рівня глікемії, що проявляється вірогідно вищим рівнем інсулінem, збільшенням частини хворих із гіпер- і гіпоглікемією на 3 добу лікування, більш тривалою глюкозурією, ніж при парентеральному застосуванні комбінації

10% розчину глюкози та "Ксилату" у дозі 60 та 20 мл / кг маси тіла за добу відповідно, що свідчить про позитивний вплив ксиліту на углеводний обмін.

3. Парентеральне застосування з антикетогенною метою комбінації 10% розчину глюкози та "Ксилату" у дозі 60 та 20 мл / кг маси тіла за добу відповідно призводить до більш виразного зниження процесів ліполізу та до вірогідно швидшого припинення процесів кетогенезу, ніж парентеральне використання тільки 10% розчину глюкози у дозі 60 мл / кг маси тіла за добу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. *Инфузационная терапия. Теория и практика.* — К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы патохимии.* — С.Пб.: Элби-СПб, 2000. — 687 с.
3. Казак С., Бекетова Г. //Ліки України. — 2005. — №1. — С. 83-86.
4. Колман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия: Пер. с нем. / Под ред. П.Д.Решетова.* — М.: Мир, 2000. — 469 с.
5. Корпачев В.В. *Сахара и сахарозаменители.* — К.: Книга плюс, 2004. — 320 с.
6. Курило Л.В. //Medicus Amicus. — 2002. — №5. — С. 4-7.
7. Кемпбелл Я. *Энергетический баланс в критических состояниях. // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций: Пер. с англ. (5-й выпуск).* — Архангельск-Тромсе, 1998. — С. 191-196.
8. Любаш Соботка. *Основы клинического питания. Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания.* — Петрозаводск: "ИнтелТек", 2003. — 412 с.
9. Полин Р.-А, Дитмар М.-Ф. *Секреты педиатрии: Пер. с англ. / Под ред. Н.Н.Володина, А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева.* — М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ", 1999. — 783 с.
10. Селbst С.М., Кронэн К. *Секреты неотложной педиатрии: Пер. с англ. / Под ред. Н.П.Шабалова.* — М.: "МЕДпресс-информ", 2006. — 479 с.
11. Чепкий Л.П. //Мистецтво лікування. — 2005. — №3. — С. 84-86.
12. Greet Van den Berghe. //J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1187-1195.
13. Jorge A.Coss-Bu, William J. Klish, David Walding et al. //Am. J. of Clin. Nutrition. — 2001. — Vol. 74 (5). — P. 664-669.
14. Li Zuk. //Contemporary Ped. — 1996. — Vol. 13 (7). — P. 48-62.
15. Robert R. Kirby, Robert W. Taylor, Joseph M. Civetta. *Handbook of critical care.* — Philadelphia — New York: Lippincott — Raven, 2003. — 638 p.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,  
бул. Корчагінців, 58. Тел. (0572) 97-41-81.  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 13.11.2006 р.

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЕКЗЕМИ

**O.O.Рябова**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** екзема; сучасна фармакотерапія; комплексне лікування

Наведено аналітичний огляд сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури за останнє десятиріччя, присвяченої проблемам фармакотерапії екземи. Розглянуті основні принципи та напрямки загальної терапії хворих на екзему з урахуванням багатоланкового патогенезу екземи, поширеності, гостроти і клінічного перебігу шкірного процесу. Представлені дані про застосування у комплексному лікуванні екземи гіпосенсиблізуючих, седативних, імунокоригуючих, вітамінних, гормональних препаратів, антиоксидантів та мембрanoстабілізуючих препаратів, а також проведена корекція порушень функцій внутрішніх органів, ендокринної системи та обміну речовин. Обґрунтована необхідність призначення в комплексній терапії хворих на екзему зовнішньої терапії залежно від стадії і клінічної картини захворювання з використанням гормональних кремів та мазей.

На сьогодні лікування хворих на екзему залишається актуальною проблемою. Це обумовлено підвищеннем захворюваності на екзему в останні роки, збільшенням питомої ваги клінічних форм дерматозу з тяжким рецидивуючим перебігом, подовженням термінів непрацездатності, що призводять до психо-соціальної дезадаптації, зниження якості життя пацієнтів і зумовлюють необхідність пошуку нових способів патогенетичної терапії [3, 22].

Одним з важливих моментів у лікуванні хворих на екзему є патогенетично обґрунтоване призначення лікарських препаратів з урахуванням виявленої патології внутрішніх органів, ендокринної і нервової систем, обміну речовин. План лікування хворих на екзему буде залежно від характеру виявлених порушень, поширеності, гостроти і клінічного перебігу шкірного процесу, віку і переносимості лікарських засобів [11, 15, 22]. Увесь комплекс лікувально-оздоровчих заходів включає організацію правильного режиму, раціонального харчування, викори-

стання різних лікарських засобів, фізіотерапевтичних процедур, фіто- і рефлексотерапії, санаторно-курортного лікування [25].

Традиційне лікування екземи починають з обмеження контактів з виявленими потенційними алергенами та іритантами [15]. Важливе місце відводять раціональному харчуванню. При застосуванні дерматозу рекомендують дієту, що має достатню енергетичну цінність, обмежують кількість вуглеводів, кухонної солі, рідини [10].

Велике значення в лікуванні екземи має нормалізація функції нервової системи [37]. Із седативних засобів призначають препарати брому, які в оптимальних дозах підсилюють і концентрують процеси гальмування в корі головного мозку, нормалізують функцію центральної нервової системи (ЦНС), поліпшують сон. Як седативні засоби застосовують також препарати валеріани, настойку собачої кропиви, півонії, які крім заспокійливої дії на емоційну і рухову сферу послабляють спазм гладких м'язів [10]. При більш тяжких порушеннях нерво-

во-психічного статусу, що проявляються емоційною напругою, неспокоєм, безсонням, застосовують невеликі дози транквілізаторів: оксазепам (нозепам, тазепам), хлордіазепоксид (еленіум), триメтозин (триоксазин). При вираженому свербежу у поєднанні з порушеннями сну, дратівливістю, станом збудження, психопатологічною симптоматикою ефективні епізодичні прийоми хлорпромазину (аміназин) на ніч. Рекомендується використання й інших нейролептиків — левомепромазину (тизерцину) [11, 22].

Серед десенсиблізуючих препаратів показані засоби неспецифічної гіпосенсиблізації — препарати кальцію і натрію [11, 22].

З метою гіпосенсиблізації широко використовують антигістамінні препарати. Їхня терапевтична ефективність пов'язана з блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів, у результаті чого вони послаблюють реакцію організму на гістамін [36]. Однак клінічні спостереження застосування антигістамінних препаратів I покоління хлоропіраміну (супрастину), квіфенадину (фенкаролу), мебгідроліну (діазоліну), дифенгідроміну (димедролу) показали, що крім власного антигістамінного ефекту препарати володіють цілою низкою особливостей,

**О.О.Рябова** — канд. мед. наук, лікар-дерматовенеролог I категорії, асистент кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

таких як короткочасність терапевтичної дії, неповне зв'язування з Н<sub>1</sub>-рецепторами, тахіфілаксія [39]. Відзначено позитивний вплив антигістамінних препаратів II покоління: лоратадину (кларитину), астемізолу (гісманалу), цетиризину (зиртеку) на перебіг шкірного процесу. Зиртек (цетиризин) гальмує опосередковану гістаміном “ранню” фазу алергічних реакцій, зменшуючи міграцію клітин запалення і пригнічує виділення медіаторів [30]. Кларитин (лоратадин) здатен гальмувати звільнення гістаміну та інших медіаторів із тучних клітин і базофілів, блокувати активацію епітеліальних клітин дихальних шляхів, пригнічує експресію ICAM-1, а також антигену II HLA-DR — основного комплексу гістосумісності [12, 33].

Останнім часом у лікуванні сверблячих дерматозів успішно застосовують антигістамінний препарат III покоління фексофенадин (телефаст, алфаст), що є високоефективним, швидкодіючим, неседативним препаратом [23, 38]. Фексофенадин безпосередньо впливає на функцію та активність клітин, які беруть участь в алергічному запаленні, а також пригнічує відповідь клітин запалення (еозинофілів) на дію прозапальних медіаторів (інтерлейкіну-8 і GM-CSF). Ефективність застосування алфасту в лікуванні справжньої екземи полягала у зменшенні свербежу протягом 1-3 діб, повному зникненні свербежу через 10 днів, зменшенні ділянок еритеми та інфільтрації [27].

Використовують й інші препарати медіаторної спрямованості для перорального введення: димебон, ципрогентадин (перитол), кетотіфен. Кетотіфен гальмує реагінові антитілоопосередковані реакції гіперчутливості мононуклеарів периферичної крові, тим самим попереджаючи розвиток і зменшуючи клінічні прояви дерматозу [10].

При екземі, рефрактерній до лікування звичайними засобами, та її генералізованих форм використовують глюкокортикоістериоїдні препарати: дексаметазон, трі-

амцинолон, мазипредон (преднізолон), гідрокортизон парентерально і перорально. У випадку тяжкого тривалого перебігу захворювання рекомендують застосування дипроспану внутрішньо'язово по 1 мл 1 раз на тиждень тривалістю 1-4 тижня [22].

Елімінація біологічно активних речовин, продуктів порушеного метаболізму, ліквідація ендогенної інтоксикації досягається призначенням діуретичних засобів, ентеросорбцією, гемо- і лімфосорбцією, плазмафорезом. Останнім часом широко застосовують ентеросорбенти (активоване вугілля, атоксил, ентеросгель, полісорб), які крім здатності сорбувати і запобігати всмоктуванню алергенів і токсинів із травного тракту чинять протизапальну та імунокоригуючу дію [17, 18].

З огляду на значну роль структурно-функціонального стану клітинних мембрани у розвитку дерматозу рекомендують застосування антиоксидантів і мембраностабілізуючих препаратів. Посилення процесів вільнопартичного окиснення і зниження вмісту жиророзчинних антиоксидантів обумовлює доцільність призначення токоферолу і ретинолу, аскорбінової кислоти, фосфоліпу, емо-ксипіну [11, 24, 25]. Рекомендоване також призначення ліпоєвої кислоти, що виказує антиоксидантну дію за рахунок відновлення глутатіону [13]. Застосування фосфоліпідного концентрату “Вітол”, що містить есенціальні фосфоліпіди, у складі гіпоалергенної дієти сприяє реконструкції ліпідної структури мембрани клітин, усуває негативний вплив продуктів вільнопартичного окиснення на функціонування клітин за рахунок ефективної активації ферментів антиоксидантного захисту, при цьому дослідники відзначають виражену імуномодулюючу дію даної біологічно активної добавки [21].

Недостатність у сироватці крові ряду вітамінів стала підставою для обов'язкового застосування в комплексній терапії вітамінів (особливо групи В), полівітамінних препаратів [4].

Корекція імунологічних порушень досягається лікарськими засобами, що мають імуномодулюючу дію, фізіотерапевтичними методами, фітотерапією [25]. Імуно-терапія може здійснюватися завдяки використанню неспецифічних препаратів (адаптогенів), а також медикаментозних засобів, які спрямовано діють на Т- і В-системи імунітету (флуоренізид, тималін, вілозен, імунофан, тимоген, поліоксидоній) [11, 26]. Проведено клініко-імунологічну оцінку ефективності батридену, його включення в комплексну терапію хворих на екзему, що сприяло корекції порушеного імунного статусу і характеризувалося відновленням рівня Т- і В-лімфоцитів, більш збалансованим функціонуванням регуляторних Т-клітин, зниженням продукції антитіл, зменшеннем вмісту циркулюючих імунних комплексів і стимуляцією неспецифічних факторів імунного захисту організму [5]. Як імуно-тропний препарат використовували епіфізарний гормон мелатонін, що забезпечувало виражений тривалий (протягом 18-24 місяців) клінічний ефект і нормалізацію показників імунологічного статусу [34]. При тяжких рефрактерних формах рекомендують прийом циклоспорину, що належить до групи імуносупресивних препаратів і спричиняє пригнічує дію на розвиток клітинно-опосередкованих реакцій гіперчутливості уповільненого типу, а також цитостатиків (метотрексату) [9, 43].

При сполученні екземи з порушенням органів травлення призначають препарати, що містять ферменти підшлункової залози (“Панзинорм”, “Фестал”), гепатопротекторні препарати (“Карсил”, “Хофітол”, “Силімарин гексал”) [10, 29]. При наявності дисбактеріозу кишечника, особливо у хворих на екзему, ускладнену піодермією, або при мікробній екземі, рекомендують призначення біологічних препаратів, які нормалізують мікрофлору кишечника, а саме: лактобактерин, біфікол, колібактерин, біфідобактерин, лінекс, біфацид, бактисубтил тощо [16].

З метою поліпшення мікроциркуляції, особливо у хворих на атеросклероз, цукровий діабет, варикозний симптомокомплекс, рекомендують використовувати ксантиналу нікотинат, пармідин, анавенол. Пармідин виказує ангіопротекторну активність, виявляючи протизапальну дію і зменшуючи набряк, що пов'язано з його антирадикальною здатністю [22]. Позитивний терапевтичний ефект анавенолу ґрунтуються на комбінованій дії інгредієнтів: капіляропротекторній дії ескуліну і рутину, венотонізуючій — рутину, на розширенні дигідроергокристином ( $\alpha$ -адреноблокатор) артепріол і тонізуванні ним гладкої мускулатури вен. Сумарний вплив дозволяє значно поліпшити кровообіг у периферичних судинах при хронічному запаленні [6].

При мікробній екземі і ускладненні справжньою екземі піококовою інфекцією використовують антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості флори [11, 42].

У літературі містяться відомості про корекцію порушень ліпідного обміну (вітаміни) і окремих фракцій ліпідів (фосфоліпідні препарати), а також вплив на процеси дестабілізації мембрани клітин шляхом призначення мембрanoстабілізуючих препаратів і біоантиоксидантів у лікуванні екземи [13, 24].

Для нормалізації порушення метаболізму ліпідів, зміни спектра жирних кислот і судино-тромбоцитарного гемостазу у хворих на справжню екзему дослідники використовували вітчизняний препарат "Епадол", що містить не менше 43% суміші ейкозопентаеною (ЕПК) і докозогексаеною (ДГК) кислот [2]. ЕПК і ДГК —  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) впливають на різні органи і системи за рахунок ви-

раженої гіполіпідемічної, антиагрегантної, гіпокоагуляційної, імуномодулюючої і протизапальної дії. Препарат призначали під час їжі по 4 г на добу. У пацієнтів, які приймали епадол, швидше наставало клінічне поліпшення стану здоров'я, знижувалися терміни перебування хворого у стаціонарі, збільшувалася тривалість ремісії в порівнянні з хворими, які одержували комплексну традиційну терапію. Позитивні клінічні результати виявилися пов'язаними з показниками ліпідного обміну, спектра жирних кислот і судино-тромбоцитарного гемостазу, що також вказувало на доцільність застосування епадолу у комплексній терапії хворих на справжню екзему [2].

Зовнішнє лікування призначають залежно від стадії і клінічної картини захворювання [41]. Останнім часом перевагу надають офіцинальним кремам і мазям, що містять кортикостероїди [7]. Велика популярність зовнішніх гормональних препаратів пов'язана з їхніми вираженими протизапальними, антиалергічними, протиінфіктивними та іншими властивостями, що сприяє більш швидкому усуненню патологічного процесу на шкірі [7, 31]. Механізм дії глюкокортикоїдів полягає у пригніченні вивільнення еозинофілами медіаторів запалення, інгібуванні метаболітів арахідоноової кислоти, гальмуванні вивільнення цитокінів з лімфоцитів і макрофагів. Стимулюючи стероїдні рецептори, глюкокортикоїди індукують утворення особливого класу білків — ліпокортинів, які володіють протиаблятивною активністю. У відносно великих дозах топічні глюкокортикоїди гальмують розвиток лімфоїдної і сполучної тканини, пригнічують активність гіалуро-

нідазі і сприяють зменшенню проникності капілярів [14].

Особливо активну дію чинять зовнішні форми, що містять фторовані кортикостероїди — "Целестодерм", "Дермовейт", "Бетаметазон" тощо [20]. У зв'язку з високою терапевтичною ефективністю, доброю переносимістю, меншим ризиком розвитку стероїдних ускладнень і побічних реакцій широко використовують нефторовані кортикостероїдні креми і мазі ("Елоком", "Латикорт", "Локоїд", "Адвантан", "Апулеїн" тощо) [19, 40]. Знайшли своє застосування в лікуванні хронічних дерматозів креми і мазі природного походження ("Ірикар", "Псоріатен" та ін.) [28]. За показаннями застосовують комбіновані препарати, в яких кортикостероїди поєднані з антибіотиками, антисептиками ("Тридерм", "Кортонітол", "Тримістин") [8].

Як метод реабілітації хворих на екзему запропоновано адаптацію до періодичної дії барокамерної гіпоксії, що дозволило зменшити чутливість хворих до основних провокуючих факторів: неврологічних, метеорологічних, підвищити резистентність до стресових ситуацій, фізичного навантаження, хімічних чинників та ін. [1]. У реабілітаційному періоді успішно застосовують кліматотерапію [32, 35].

Таким чином, лікування хворих на екзему на сьогоднішній день є складним завданням. Терапія повинна бути комплексною та індивідуальною з урахуванням багатоланкового етіопатогенезу, поширеності, гостроти і клінічного перебігу шкірного процесу. Перспективним є подальший пошук препаратів патогенетичної терапії для загального та зовнішнього застосування, що надасть можливість поліпшити стан хворих на екзему.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Банников В.К., Твердохліб В.П. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1999. — №6. — С. 37-39.
2. Болотная Л.А., Рябова О.О. // Дерматол. та венерол. — 2004. — №4 (26). — С. 83-86.
3. Довжанский С.И. // Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — №3. — С. 12-13.

4. Знаменская Л.Ф. //Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — №3. — С. 60-61.
5. Исмаилова Г.А., Кочеткова Н.Ю., Арифов С.С. и др. //Вестн. дерматол. и венерол. — 1995. — №4. — С. 25-27.
6. Ковнеристый А.Е. //Журн. дерматол. и венерол. — 1998. — №1. — С. 34-35.
7. Козин М.В. Наружная фармакотерапия дерматозов. — Мн: Вышайш. шк., 1997. — 80 с.
8. Корсунская И.М. //Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. — 2002. — №6. — С. 47-48.
9. Кудрина М.И. //Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. — 2002. — №6. — С. 33-36.
10. Кулага В.В., Романенко И.М. Аллергические заболевания кожи. — К.: Здоров'я, 1997. — 256 с.
11. Кулага В.В., Романенко И.М. Лечение заболеваний кожи: Справ. рук-во. — Л.: Полибланк, 1996. — 415 с.
12. Кулагин В.И., Хамаганова Н.В., Акулова С.Е. //Вестн. дерматол. и венерол. — 1996. — №1. — С. 46-47.
13. Лобашов С.Г. //Журн. дерматол. и венерол. — 2000. — №1. — С. 39-40.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2. — 590 с.
15. Никулин Н.К., Пантелейева Г.А., Дмитренко К.В. //Вестн. дерматол. и венерол. — 2000. — №4. — С. 48-49.
16. Осолодченко Т.П., Побережник О.Ю. //Журн. дерматол. и венерол. — 1998. — №1 (5). — С. 52-55.
17. Петрусенко Е.А., Кутасевич Я.Ф., Кондакова А.И. //Журн. дерматол. и венерол. — 1997. — №2. — С. 56-58.
18. Побережник О.Ю. //Информ. бюлл. — 1996. — №1. — С. 43-44.
19. Самсонов В.Н., Знаменская А.Ф., Ляпон А.О. //Вестн. дерматол. и венерол. — 1998. — №4. — С. 48-49.
20. Самцов А.В., Черкашин Н.И. //Журн. дерматовенерол. и косметол. — 1997. — №2. — С. 35.
21. Скрипкин Ю.К., Резайкина А.В., Покровская С.Б. //Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — №6. — С. 28-30.
22. Солошенко Э.Н. //Междунар. мед. журн. — 1997. — Т. 3, №3. — С.24 -29.
23. Терновская О.А., Пирятинская В.А., Грибанова Т.В. и др. //Вестн. последиплом. мед. образ. — 2001. — №1. — С. 19.
24. Тищенко А.Я. //Вестн. дерматол. и венерол. — 1998. — №4. — С. 36-38.
25. Торопова Н.П., Синявская О.А. Экзема и нейродермит у детей (современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике). — Свердловск, 1993. — 447 с.
26. Туркевич Ю.М. //Журн. дерматол. и венерол. — 2001. — №1 (11). — С. 64-65.
27. Федотов В.П., Шпак А.-М.А., Погребняк Л.А. //Дерматол., венерол., сексопатол. — 2004. — №3-4 (7). — С. 283-287.
28. Шахтмейстер И.Я., Шарапова И.В. //Вестн. дерматол. и венерол. — 1997. — №6. — С. 33-35.
29. Ющенко В.Г., Евдокимов Е.Ю. //Журн. дерматол. и венерол. — 1998. — №1 (5). — С. 55-57.
30. Cartada-Macs J.M., Perellosverra R. //Rev. Esp. Allergol. Immunol. Clin. — 1997. — Vol. 6, №1. — P. 175-180.
31. Chosidow O., Lebrun-Vignes B., Bourgault-Villada I. //Presse Med. — 1999. — Vol. 28, №37. — P. 2050-2056.
32. Engst R., Vocks E. //Rehabilitation (Stuttgart). — 2000. — Vol. 39, №4. — P. 215-222.
33. Hilbert J.M., Radwanski E., Luc V. et al. //Acta pharmacol. toxicol. — 1994. — Vol. 59, №1. — P. 323-325.
34. Jalal A., Tatiana A., Aroshinian E.B., Tchibatareov V.V. //JEADV. — 2002. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 394.
35. Junghans V. //Krankenpf. J. — 2002. — Vol. 40, №5-6. — P. 150-151.
36. Kaliner M.A. //Clin. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 17. — P. 465-481.
37. Koo J., Lebwohl A. //Am. Fam. Physician. — 2001. — Vol. 64, №11. — P. 1873-1878.
38. Mason J., Reynolds R., Rao N. //Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29, Suppl. 3. — P. 163-170.
39. Meltzer E.O., Welch M. //Clin. Allergy Immunol. — 1996. — Vol. 7. — P. 357-381.
40. Mensing H., Lorenz B. //Z. Hautkrankh. — 1998. — Vol. 5, №10. — P. 281-285.

41. Niedner R., Iliev D. //MMW Fortschr. Med. — 2001. — Vol. 143, №24. — P. 33-38.
42. Rist T., Parish L.C., Capin L.R. et al. //Clin. Exp. Dermatol. — 2002. — Vol. 27, №1. — P. 14-20.
43. Shaffrali F.C., Colver G.B., Messenger A.G., Gawkrodger D.J. //J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 48, №3. — P. 417-419.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 700-36-34.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.10.2006 р.

## **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату **“Рекофол”** (емульсія для в/в введення (20 мг/мл) по 10 мл в амп.; по 50 мл у фл.) виробництва “Schering AG”, Німеччина

Хворій П. (19 років) на гострий апендицит для введення у наркоз був призначений рекофол (внутрішньовенно 20 мл). Під час введення у неї розвинувся напад бронхоспазму. Препарат був відмінений, хвора переведена на ШВЛ, призначено еуфілін, астмопент.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Омніпак”** (р-н д/і 300 мг йоду/мл по 10 мл, 20 мл, 50 мл, 100 мл, 200 мл у скляних флаконах або у поліпропіленових флаконах) виробництва “Nycomed”, Норвегія

Хворому А. (58 років) на ІХС: стенокардія напруги II ФК був призначений ОМНІПАК (внутрішньоarterіально по 200 мл однократно). Під час коронарографії при введенні препарату у нього з'явилися ядуха, брадикардія — 42 уд./хв, артеріальний тиск знизився до 60/40 мм рт. ст. Препарат був відмінений, призначено додаткову фармакотерапію. Протягом декількох годин стан хворого нормалізувався.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

---

Просимо про виникнення будь-якої побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18. Тел./факс (044) 268-25-00. E-mail: [vigilance@pharma-center.kiev.ua](mailto:vigilance@pharma-center.kiev.ua). Інститут кardiології ім. М.Д.Стражеска АМН України, відділ клінічної фармакології — відділ фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України.

# СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА УМОВ ВПРОВАДЖЕННЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

**A.A. Котвіцька**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** сімейна медицина; сім'я; первинна медико-санітарна допомога; національна лікарська політика

Представлено узагальнена емпірична модель надання фармацевтичної допомоги населенню. Проведене моделювання національної лікарської політики (НЛП), яка орієнтується на надання первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) в умовах втілення сімейної медицини. Сформульовані проблеми, які на сьогоднішній час гальмують втілення на відповідному рівні сімейної медицини в Україні та вимагають першочергового їх вирішення, а саме: неготовність системи охорони здоров'я надати юридичну, економічну, управлінську самостійність структурам ПМСД; невизначеність принципів, механізмів і моделей НЛП з орієнтацією на сімейну медицину. Виділені питання, які стосуються нормативно-правової бази, підготовки спеціалістів цього напрямку, що вимагають вирішення в умовах реформування ПМСД як на державному, так і на регіональному рівнях. Згідно з даними літератури представлений досвід розвитку інституту лікаря загальної практики в США та в Україні.

Черговий II з'їзд лікарів за-  
галльної (сімейної) практи-  
ки України, що відбувся у м. Хар-  
кові 24-26 жовтня 2005 року, за-  
свідчив нагальну необхідність кар-  
динальних змін у системі охоро-  
ни здоров'я, перш за все, розвит-  
ку та впровадження в державі  
сімейної медицини, пріоритетно-  
сті фінансування первинної меди-  
ко-санітарної допомоги, введення  
організаційно-правових інституцій  
обов'язкового медичного страху-  
вання. У доповідях Президента  
України Ющенка В.А. та Міністра  
охрані здоров'я Поляченка Ю.В.  
було наголошено на необхідності  
реформування фармацевтичної га-  
лузі та удосконалення механізмів  
фармацевтичної допомоги.

Сім'я — спільність людей, по-  
єднаних відношеннями шлюбо-

сті, батьківства, родинності, спіль-  
ного ведення домогосподарства.  
Сім'я є основною "ланкою" (ко-  
міркою) суспільства і виконує важ-  
ливі соціальні функції.

Основними функціями сім'ї є:  
біологічна (репродуктивна), еко-  
номічна, соціальна, культурна, про-  
світницька, виховна, функція со-  
ціалізації дітей, медична та інші.

Якість виконання сім'єю своїх  
функцій визначає її потребу в  
медико-санітарній, у тому числі й  
фармацевтичній допомозі.

У теперішній час українська  
сім'я переживає значні труднощі,  
обумовлені загальнонаціональни-  
ми явищами, які накладають пев-  
ний відбиток на відношення сім'ї  
до системи охорони здоров'я, здо-  
ров'я людини, використання лі-  
карських засобів та виробів ме-

дичного призначення. У суспіль-  
стві процеси соціальної диферен-  
ціації, що посилились в останній  
час, мають вплив на найважли-  
віші функції сім'ї, перш за все,  
соціальну, економічну та медич-  
ну та призводять до погіршення  
стану здоров'я громадян. Втрата  
сім'єю оздоровчої медичної функ-  
ції під впливом економічних умов  
є вельми небезпечною для су-  
спільства.

У цих умовах підвищується  
актуальність дослідження основ  
формування здоров'я та життє-  
діяльності сім'ї.

Національна система охорони  
здоров'я є провідним соціальним  
інститутом, відповідальним за здо-  
ров'я людини. Її розвиток і фор-  
мування є складовою частиною  
державного будівництва, соціаль-  
ної системи і державної політики.

На сучасному етапі вважає-  
ться, що найбільш ефективною фор-  
мою організації первинної допо-

**А.А. Котвіцька** — канд. фарм. наук, доцент кафедри організації  
та економіки фармації Національного фармацевтичного університету  
(м. Харків)

можи є система, в якій провідну роль відіграє загальна лікарська практика — сімейна медицина.

Ще в 1978 р. в Алмаатинській декларації ВООЗ було визнано значення первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) з точки зору покращення здоров'я населення Землі. Алмаатинська декларація ініціювала проведення реформ у галузі ПМСД у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні [9].

В основу національної політики досягнення здоров'я населення всім Європейським регіональним бюро ВООЗ було поставлено завдання до 2010 р. сформувати як мінімум у 90% країн регіону комплексні первинні медико-санітарні служби на основі сімейної медицини — служби загальної практики [12].

Відповідно до позиції ВООЗ здоров'я людини є головним критерієм доцільності та ефективності всіх сфер суспільного життя, а основну відповідальність за здоров'я народу несуть уряди країн. Тому реорганізація надання ПМСД на засадах сімейної медицини є важливою частиною державної політики в охороні здоров'я.

Принципи реформування ПМСД на засадах сімейної медицини — це орієнтація на сім'ю, забезпечення безперервності медичної допомоги від народження і протягом усього життя людини, профілактична спрямованість на формування здорового способу життя, збереження і зміцнення здоров'я кожної сім'ї, врахування в медичній діяльності впливу на пацієнтів соціально-економічних, економічних, спадкових, психологічних та інших чинників, розширення функцій лікарів [3, 9].

Лікар загальної практики (дільничний) сімейний лікар повинен освоїти та виконувати види діяльності, які знаходять свою деталізацію у кваліфікаційній характеристиці на певного фахівця.

Реорганізація ПМСД на засадах сімейної медицини набула пріоритетності в молодій українській державі після прийняття 20 червня 2000 року Постанови Кабінету Міністрів України №989

“Про комплексні заходи щодо впровадження сімейної медицини в систему охорони здоров'я”. Десять років тому виникла спроба визначення нового підходу до здоров'я населення.

Концепція розвитку охорони здоров'я населення України, прийнята наприкінці 2000 р., серед провідних заходів реформування галузі передбачає розвиток ПМСД на засадах сімейної медицини (Указ Президента України від 07.12.2000 р. №1313/2000). Кабінет міністрів України затвердив комплексні заходи щодо впровадження сімейної медицини в систему охорони здоров'я (Постанова КМ України від 23.02.2001 р. №72). Затверджено ряд нормативних документів з питань організації сімейної медицини [1].

Сімейна медицина — це організація системи охорони здоров'я, здатна покрити 90% усіх медичних послуг, яких потребує населення. Тому перехід до сімейної медицини є логічним.

У США посада сімейного лікаря з'явилася як наслідок економічних і медичних проблем населення. Американська система охорони здоров'я є достатньо дорогою, якщо не найдорожчою у світі. Добровільне (приватне) страхування через страхову компанію — основа системи. Кожен громадянин має придбати страховий поліс на певні види медичних послуг, що складає для нього від 3600 до 4200\$ на рік. Держава допомагає в основному пенсіонерам. Придбати страховку людині, яка має хронічні хвороби серцево-судинної системи, ендокринної системи чи інші хронічні хвороби, практично неможливо, так як страхові компанії відмовляються мати справу з людьми, схильними до ризику. Їм потрібно звертатися до спеціалістів, а це дуже дорого.

Тому ідея сімейного лікаря — добрий вихід із ситуації, що дає можливість знизити витрати громадян на виплату різним лікарям-спеціалістам і за помірковану плату отримати кваліфіковане медичне обслуговування. Причому як індивідуальне, так і для членів

власної сім'ї. Таким чином, був попит, є й пропозиція. Держава підтримала ідею, при цьому акцентуючи увагу на високому рівні професійної підготовки спеціаліста — сімейного лікаря. На теперішній час в Америці з усіх лікарів третина — це сімейні лікарі [12, 16].

Майбутній сімейний лікар — Family Practice — повинен пройти довгий шлях навчання: коледж, університет та трирічне оволодіння професією. Кожні 6 років сімейний лікар підтверджує власні знання перед екзаменаційною комісією. Навчання коштує від 100 до 200 тисяч доларів, вивчення додаткових спеціальностей сплачується окремо.

Американський Family Practice володіє переліком практик: робота у стаціонарі, на швидкій допомозі, у травматології, надання акушерської допомоги, геронтологія, дослідницька та спортивна медицина та обов'язковий перелік діагностичних процедур: ЕКГ, дерматологічна та ендометріальна біопсії, колоноскопія, аудіометрія, тонометрія, рентген, мамографія, електрохірургія, УЗД, ЕхоКГ. Лікар повинен бути в курсі всіх останніх наукових досліджень, які мають відношення до питань як діагностики, так і лікування [6].

Але, навіть маючи грунтовну професійну підготовку, лікар не застрахований від помилок. На цей випадок лікар страхує себе юридично та вносить досить великі страхові внески до Асоціації медичних працівників, котра захищає його інтереси. Таким чином, американський лікар є правомочним громадянином країни, захищеним законом та презумпцією невинності.

Зрозуміло, що для ефективного розвитку інституту сімейної медицини потрібна достатня кількість кваліфікованих кадрів, а одним з найважливіших напрямків розвитку сімейної медицини є підготовка кадрів, яка повинна бути орієнтована на світовий досвід (у розвинутих країнах інститут сімейної медицини функціонує вже декілька десятиріч) з урахуван-

ням, звичайно, національних особливостей.

З початку 90-х років здійснюються підготовка сімейних лікарів — лікарів загальної практики. У багатьох вищих навчальних закладах відкриті кафедри сімейної медицини для післядипломної підготовки сімейних лікарів, переважно з числа практикуючих терапевтів та педіатрів. Відкрита інтернатура з сімейної медицини. На сьогодні в Україні за спеціальністю "Загальна практика — сімейна медицина" випускаються лише 420-430 спеціалістів на рік, при тому, що країні необхідно 33 тис. лікарів цього напрямку. З таким обсягом підготовки кадрів процес забезпечення триватиме приблизно 100-120 років [3, 7].

Для вирішення кадрового питання МОЗ України прийняло рішення стосовно проходження інтернатури випускниками медичних вищих навчальних закладів. Так з 2005 р. ті випускники, що навчались за бюджетні кошти, будуть проходити інтернатуру лише за тими спеціальностями, які реально необхідні сьогодні, наприклад, інфекціоністи, рентгенологи, лікарі-лаборанти, патологоанатоми, лікарі загальної практики та ін., і в цьому випадку навчання буде безкоштовним; усі інші випускники зможуть пройти інтернатуру безкоштовно, якщо виберуть одну з наведених спеціальностей.

В Україні про пріоритетність сімейної медицини в реформуванні первинної ланки охорони здоров'я сказано та написано немало. Указ Президента України 2000 р., відповідні постанови Кабінету Міністрів України визначили першочерговість розвитку цього напрямку. На сьогодні існують і конкретні нормативно-правові документи з питань організації сімейної медицини. Однак реформа букає, стикаючись з проблемами існуючої системи охорони здоров'я [11].

Експерти ВООЗ визначили, що об'єктивну потребу населення в первинній медикаментозній допомозі можна представити у вигляді піраміди. Найвища потреба у

населення в первинній медичній допомозі, значно нижче — у спеціалізованій, ще нижче — у високоспеціалізований. Цьому має відповідати і структура споживання медичних послуг.

В Україні ця піраміда нагадує перевернуту піраміду — кількість високоспеціалізованих лікарів складає 89%, дільничних терапевтів — 5%, дільничних педіатрів — 4%, лікарів загальної практики — 2%. На сьогоднішній день близько 20% усіх лікарів — люди пенсійного віку [7].

Екстенсивний розвиток вітчизняної охорони здоров'я, активне здійснення "вузької" спеціалізації медичної допомоги (наявність медичних спеціальностей у Східній Європі — від 16 до 23, в Україні — 123) сприяли звуженню функцій лікаря, зменшенню ролі, авторитету і престижу дільничного лікаря-терапевта і педіатра, привели до втрати комплексності та послідовності у наданні медичної допомоги, зниження ефективності профілактичної і диспансерної роботи [3].

Це особливо стосується тих випадків, коли один пацієнт перебуває під наглядом 3-4 спеціалістів одночасно, причому кожен з них лікує лише хворобу свого профілю. У роботі дільничних лікарів України відсутня сімейна орієнтація медичного забезпечення. Як правило члени однієї родини перебувають під наглядом різних лікарів (терапевта, педіатра, кардіолога, психіатра тощо).

Крім того, вітчизняна охорона здоров'я перебуває в системі соціальних протиріч — ми маємо велику кількість стаціонарів, велику кількість спеціалізованих медичних закладів і при цьому найменшу в Європі тривалість життя. Рак, туберкульоз, ВІЛ/СНІД набули в Україні жахливих масштабів. Показник захворюваності на ВІЛ/СНІД становить 26 випадків на 100 тис. населення, що перевищує середньоєвропейський показник майже у два рази і є найвищим щодо темпу зростання захворюваності у Європі.

Недоліки в організації медичної допомоги на рівні дільничної

служби (як терапевтичної, так і педіатричної) в Україні призвели до компенсаторного непропорційного розвитку більш дорогих видів медичної допомоги, таких як спеціалізована, стаціонарна, швидка, до нераціональних витрат кадрових, фінансових і матеріальних ресурсів системи охорони здоров'я. Як відомо, на стаціонарну допомогу витрачається 80% коштів, виділених на охорону здоров'я, серед яких вагому частку становлять паливо, оплата комунальних послуг тощо [2].

Вперше за роки незалежності сімейну медицину запровадили у Львові. Сталося це близько 15 років тому. Сьогодні тут створено Асоціацію сімейних лікарів, яка нараховує близько 170 членів, а ще раніше у 1990-1991 рр. впровадження сімейної медицини у рамках експерименту відбулося у Ватутінському районі м. Києва і за більшістю показників експеримент виявився дуже вдалим, але незрозуміло чому, він закінчився [6].

Одним з лідерів розвитку сімейної медицини сьогодні є місто Комсомольськ Полтавської області. Тут пацієнтами сімейних лікарів є вже третина мешканців цього міста. Кошти на утримання мережі сімейної медицини виділяє міська рада з місцевого бюджету і передає їх сімейним лікарям. Із цих грошей лікар виділяє платню собі та персоналу амбулаторії, оплачує оренду приміщення, купує ліки для невідкладної допомоги та необхідне обладнання, а у деяких випадках навіть платить міській лікарні за госпіtalізацію хворого.

У рамках експерименту поступово впроваджується нова модель ПМСД на засадах сімейної медицини в Михайлівському районі Запорізької області, Сакському районі в Криму та у місті Хмельницький [4, 11].

Скрізь, де запроваджена ця безумовно позитивна практика, зросла довіра пацієнтів до лікаря, поліпшилася профілактична робота, підвищився рівень раннього виявлення та ефективності лікування різноманітних захворювань, зменшилась кількість ви-

кликів швидкої і невідкладної допомоги.

Це позитивні моменти, але не менше є проблем. Особливої уваги потребують умови та оплата праці сімейних лікарів, оснащення амбулаторій необхідним інструментарієм, санітарним транспортом для надання екстреної допомоги, правові взаємовідносини між лікарем та пацієнтом. Крім цього, надзвичайно громіздка звітна і медична документація відбирає приблизно 60% часу лікаря. За здоров'я відповідає лікар, а не сам пацієнт, тому розробка стратегії переходу до первинної допомоги на принципах сімейної медицини не може обмежуватися питаннями медико-технологічного характеру. Навіть добре навчений і забезпечений усім необхідний лікар не виконе покладених на нього завдань, якщо не матиме автономії у прийнятті рішень, обладнаних робочих місць та економічної мотивації. Тому, щоб в Україні була достойна медична галузь, яка працює на здоров'я нації, гідний лікар, потрібні кардинальні зміни.

Перш за все, потрібно налагодити фінансування медицини, а саме розробити раціональну концепцію фінансування (наприклад, фінансування з державного бюджету, бюджету органів міської влади та на договірній основі), вдосконалити правову базу діяльності сімейного лікаря, можливо, надати сімейному лікарю статус юридичної особи [5, 9]. Невизначеність економічних умов реорганізації ПМСД на засадах сімейної медицини є суттєвим гальмом, що потребує системного підходу до їх реалізації.

Необхідно запровадити державні програми забезпечення ПМСД у сільських районах на засадах сімейної медицини — це може розглядатися як перший етап реформування. В подальшому необхідне впровадження сімейної медицини в регіоні на всіх рівнях його адміністративних складових одиниць — районів, міст, сіл, селищ [1].

Подальший розвиток реорганізації ПМСД, впровадження принципів сімейної медицини потребує суттєвих змін існуючих адміністративних відносин у системі охорони здоров'я, доповнення їх новими зв'язками, які мають відповідати функціональним, економічним, медико-технологічним і організаційним вимогам, а також вирішення специфічних проблем надання фармацевтичної допомоги населенню [13, 15].

На початку ХХ століття у світі відбулася зміна пріоритетів: якщо раніше вирішення проблем охорони здоров'я та фармації здійснювалось здебільшого в паралельному напрямку, при цьому пріоритет надавався охороні здоров'я, то зараз маємо рівноправне положення охорони здоров'я та фармацевтичної галузі, а також єдиний комплексний підхід до вирішення їхніх проблем. Сучасні задачі ПМСД та фармацевтичної допомоги потребують комплексного вирішення проблем впровадження сімейної медицини в Україні. Проблеми, що розглядаються, відносяться до особливо складних соціально-економічних задач, у зв'язку з чим вимагають використання моделювання процесу формування національної лікарської політики (НЛП), що й було здійснено нами відносно НЛП, яка зорієнтована на ПМСД населенню за умов упровадження сімейної медицини (рис.). Для розробки системи моделей, що описують взаємозв'язок показників фармацевтичної допомоги та ПМСД, за умови впровадження сімейної медицини, на нашу думку, необхідні наступні передумови науково-практичних обґрунтувань, а саме:

- складання та удосконалення загальнодержавних стандартів ПМСД, аналіз стандартів фармакотерапії розповсюджених захворювань у практиці сімейних лікарів;
- розробка та впровадження механізмів відшкодування вартості основних лікарських засобів з диференціацією співчасті населення в залежності від рівня сімейного доходу;
- моніторинг показників, які характеризують фактичний рівень фармацевтичної допомоги, що здійснюються лікарями загальноНої (сімейної) практики та фармацевтичними працівниками.

Узагальнена система моделей, що пропонується нами згідно з рис., може бути представлена емпіричною функцією

$$F_d^I = f(M_d^I, N^I, Z^I, V^I, W)$$

та оптимізації наступних показників (критеріїв)

$$\left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{ доступності} \\ \sum_i D_i (F_d^I) \rightarrow \max, D_i \rightarrow 1 \\ \bullet \text{ якості} \\ \sum_i K_i (F^I d) \rightarrow \max \\ \bullet \text{ раціональне використання} \\ \sum_i R_i (F^I d) = \sum_i S_i / E_i \rightarrow \max. \end{array} \right.$$

У запропонованій нами системі моделей використані такі умовні позначки:

$F^I d$  — комплексний показник, що характеризує фармацевтичну допомогу при наданні ПМСД;

$M_d^I$  — комплексний показник, що характеризує ПМСД як сімейну медичну практику;

$N^I$  — показник, що характеризує роботу лікарів загальної (сімейної) практики;

$Z^I$  — показник захворюваності, що характеризує ПМСД;

$V^I$  — показник, що характеризує рівень бюджетного фінансування ПМСД;

$W$  — статистичні показники доходності населення;

$D$  — комплексний показник доступності, який розраховується в розрізі окремих лікарських препаратів та в цілому по основних лікарських засобах (ОЛЗ);

$K$  — комплексний показник, що характеризує якість фармацевтичної допомоги;

$R$  — показник раціонального використання лікарських препаратів, що характеризується фармацеекономічним показником відношення вартості ( $S_i$ ) до терапевтичної ефективності ( $E_i$ ) i-го лікарського препарату.

Найважливішим показником НЛП є доступність фармацевтичної допомоги населенню, перш за все, при наданні ПМСД. У розробці та впровадженні механізмів відшкодування вартості ліків по-



Рис. Моделювання національної лікарської політики, зорієнтованої на ПМСД населенню за умов впровадження сімейної медицини

стає задача максималізації доступності основних лікарських засобів (ОЛЗ), які використовуються в стандартах фармакотерапії при наданні населенню ПМСД. Нами був проведений комплексний аналіз схем фармакотерапії розповсюдженіх захворювань у практиці сімейних лікарів, а також ОЛЗ, включених до Національного переліку: таких ОЛЗ виявилось 275 найменувань із 740, тобто 37%.

Для визначення доступності ОЛЗ та фармацевтичної допомоги, що надається у процесі сімейної медичної практики, ми пропонуємо показник, що розраховується таким чином:

$$D(Fd^I) = \frac{I_s \cdot V_{\text{прож. min}}}{I_{\text{р.д.}} \cdot V_k},$$

де:  $I_s$  — зведений індекс цін на ОЛЗ, які використовуються лікарями загальної (сімейної) практики;  $I_{\text{р.д.}}$  — індекс реальних доходів, який характеризує зміну купівельної спроможності населення у періоді, що аналізується порівняно з базовим;

$V_{\text{прож. min}}$  — прожитковий мінімум, який характеризує у грошо-

вому виразі мінімальний набір споживчих благ та послуг (включаючи медичну та фармацевтичну допомогу), необхідних для задоволення основних потреб людини;  $V_k$  — вартість споживчого кошика члена сім'ї в період, що досліджується.

З метою оптимізації рівня доступності фармацевтичної допомоги і досягнення бажаної межі доступності ОЛЗ ( $D=1$ ) зведений індекс росту цін на відповідні ОЛЗ у співвідношенні з індексом реальних доходів не повинен перевищувати відношення суми прожиткового мінімуму до вартості споживчого кошика [14].

У системі моделей, з нашої точки зору, доцільно обчислювати доступність з урахуванням статистичних показників диференціації, які характеризують доступність фармацевтичної допомоги для сімей з різним рівнем достатку та доходності, звертаючи особливу увагу на сім'ї, які знаходяться на порозі бідності, та на багатодітні сім'ї.

Попередній аналіз очікуваних результатів із згідно запропонованими нами моделями НЛП за

умов розвитку сімейної медицини в Україні показав наступне:

- зміни у структурі споживання ЛЗ та ВМП — підвищення рівня споживання профілактичних засобів, вітамінів, імуностимуляторів ЛЗ, БАД та ін.; підвищення показника доступності ЛЗ за рахунок адекватності врахування платоспроможності та реальних потреб в ефективній фармацевтичній допомозі;
- підвищення рівня якості фармацевтичної допомоги, зниження захворюваності та терміну одужання та ін.;
- досягнення максимального рівня раціонального використання ЛЗ;
- вмотивоване вирішення проблем рецептурного відпуску ліків.

Таким чином, обговорювати потрібно не глобальні питання необхідності впровадження сімейної медицини, ця необхідність доведена світовим досвідом, а на самперед мотивацію сімейного лікаря щодо роботи; необхідно вести пошук лікарів відповідного рівня і займатися їх підготовкою, працювати над створенням нор-

мативної бази та стандартів роботи, створювати обладнані амбулаторії та робочі місця. Треба побудувати систему моделей економічно і соціально доцільну, життєздатну, навіть, можливо, диференційовану для кожного регіону [9, 10].

На сьогоднішній день невирішеними залишається ряд питань,

що гальмує впровадження сімейної медицини, а саме:

- неготовність системи охорони здоров'я надати юридичну, економічну, управлінську самостійність структурам первинної медико-санітарної допомоги;
- відсутність в суспільстві престижу спеціальності "лікар загальної практики"; недостат-

ність економічної та матеріальної мотивації праці сімейного лікаря;

- недостатня інформованість населення про суть та переваги сімейної медицини, а також пропагування здорового способу життя;
- невизначеність принципів, механізмів та моделей НЛП з орієнтацією на сімейну медицину.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Указ Президента України "Про невідкладні заходи щодо реформування системи охорони здоров'я населення" від 06.12.2000 р. за №1694 / 2005.
2. Берник М. //Ваше здоров'я. — 2005. — №42. — С. 15.
3. Заремба Є., Зачек Л. //Ліки України. — 2002. — №5 (58). — С. 54-56.
4. Кривенок В. //Провизор. — 2001. — №22. — С. 19.
5. Лехан В.М., Лакіза-Сачук Н.М., Вайщехівський В.М. Стратегічні напрямки розвитку охорони здоров'я в Україні / За ред. В.М.Лехан. — К.: Сфера, 2001. — 176 с.
6. Палий И.Г. //Провизор. — 2001. — №21. — С. 13.
7. Соколова Ю. //Ліки України. — 2005. — №3. — С. 11-12.
8. Стофорандов Д.В. //Фармац. журн. — 2001. — №3. — С. 40-41.
9. Христич Т. //Час 2000. — 2005. — №14. — С. 9.
10. Ціборовський О. //Ліки України. — 2001. — №9. — С. 14-15.
11. Цыганенко А.А., Кривоносов М., Михалин М. //Новий колегіум. — 2001. — №1-2 (8-9). — С. 36-39.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities, No. L 311, 28.11.2001. — P. 67-128.
13. Hepler C.D., Strand L.M. //Am J. Hasp. Pharm. — 2000. — №47. — P. 533-543.
14. Jank K.K., MacDonald M.L. //Can. Pharm J. — 1999. — №129 (10). — P. 35-37.
15. Kennie N., Janke K.K. //Can. Pharm J. — 2001. — №129 (3). — P. 53-55.
16. Morrow N.C., Hargie O.D.W. //Pharm. J. — 2005. — №253. — P. 311-313.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-91-70.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 18.10.2006 р.

# Доклінічні дослідження

РЕЦЕНЗЕНТИ

РУБРИКИ:

**ВІКТОРОВ О. П.**

д. м. н., професор

**ГОЛОВЕНКО М. Я.**

д. б. н., професор,  
академік АМН України

**ДИКИЙ І. Л.**

д. м. н., професор

**ДРОГОВОЗ С. М.**

д. м. н., професор

**ЗУПАНЕЦЬ І. А.**

д. м. н., професор

**МАЛОШТАН Л. М.**

д. б. н., професор

**РИЖЕНКО І. М.**

д. м. н., професор

**СТЕФАНОВ О. В.**

д. б. н., професор,  
академік АМН України

**ЧЕКМАН І. С.**

д. м. н., професор,  
член-кореспондент НАН і АМН України

**ЯКОВЛЄВА Л. В.**

д. ф. н., професор



## ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ БУТАКСАНУ

*O.O.Дроздова, O.A.Гісцева*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

**Ключові слова:** бутаксан; протизапальна дія; простагландини; кініни; перекисне окиснення ліпідів

Проведено досліди з вивчення механізму протизапальної дії бутаксану за трьома напрямками: впливом на рівень простагландинів у плазмі крові в умовах експериментального запалення у щурів, впливом на вміст калікреїну і калікрейногену у плазмі крові у нормі та в умовах запалення у щурів, впливом на накопичення малонового діальдегіду (МДА) при НАДФН<sup>+</sup>- і Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежному перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) мікросом печінки щурів. У якості препарату порівняння використовували диклофенак. Аналіз представлених даних показує, що на фоні дії бутаксану спостерігали виражений пригнічуєчий ефект на рівень ПГ Е1: зниження вмісту в плазмі на 37,9% у порівнянні з ін tactними тваринами. В експерименті з карагеніновим набряком у щурів (дослідна група) рівень калікреїногену і калікрейну підвищувався на 21,3% і 24,2% відповідно в порівнянні з ін tactною групою тварин. Під дією бутаксану вміст калікреїногену збільшився на 9,3%, а калікреїну було на 53,1% менше, ніж у нелікованих щурів. У щурів з карагеніновим набряком, які отримували бутаксан, рівень калікреїногену підвищувався на 15,5%, а вміст калікрейну зменшувався на 46,3% у порівнянні з групою нелікованих тварин. У концентрації 25 мкМ (7,0 мг/л) бутаксан знижував накопичення МДА при всіх способах інкубації ПОЛ на 79-84% у порівнянні з контролем. Бутаксан у концентрації 50 мкМ і 75 мкМ викликав інгібування Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежного ПОЛ на 59,1% і 24,8% відповідно.

**Н**естероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найчастіше застосовуваних груп лікарських препаратів [1, 11, 13]. Розвиток запального процесу в організмі перебігає за специфічними механізмами, зокрема при наявності певних біологічно активних речовин (простагландинів, кінінів та ін.) [3, 5].

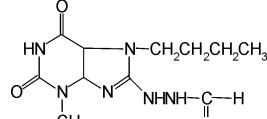
Відомо, що біогенними попередниками простагландинів (ПГ) в організмі є арахідонова і деякі інші ненасичені жирні кислоти (дигомоліноленова), що містяться у фосфоліпідних клітинних мембрanaх. Простагландини мають багатогранну фармакологічну активність. Одним з найбільш активних ПГ є ПГ Е1, що є одним з провідних медіаторів запалення [2, 7, 8, 9].

У процесах регуляції судинного тонусу, мікроциркуляції, запальних і алергійних реакцій беруть участь кініни (брадикинін і

калідин), що являють собою низькомолекулярні поліпептиди. Активування калікреїн-кінінової системи має важливе значення в розвитку запалення [6, 10].

Утворення вільних радикалів в організмі провокує виникнення процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), тому сьогодні приділяється велика увага антирадикальним засобам як одній з важливих ланок терапії процесу запалення [12].

Раніше нами було встановлено протизапальний ефект нового ксантинового похідного бутаксану [4]. Метою даної роботи є вивчення механізму протизапальної дії бутаксану.



Бутаксан

### Матеріали та методи

З огляду на патогенетичну роль ПГ Е1 у розвитку реакцій запального процесу у дослідах на безпороdnих білих щурах обох статей було вивчено вплив бутаксану на рівень ПГ Е1 за допомогою радіоімунологічного методу, що проводився на реагентах та за методикою фірми "Clinical Assay" (США). Бутаксан вводили тваринам внутрішньошлунково одноразово в дозі ОД50 (24 мг/кг). Забір зразків крові в білих щурах робили із сонної артерії через 4 години після субплантарного введення карагеніну.

Вплив бутаксану на активність калікреїн-кінінової системи визначали за реакцією утворення бензоїларгініну в результаті гідролізу етилового ефіру N-бензоїларгініну. Визначення вмісту калікреїногену проводили в сироватці крові білих щура, що отримували бутаксан (24 мг/кг) і диклофенак (8 мг/кг), а також у щура з карагеніновим набряком, які отримували ті ж препарати.

**О.О.Дроздова** — канд. фарм. наук, доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Вплив бутаксану і диклофенаку на вміст ПГ Е<sub>1</sub>  
у плазмі крові білих щурів з експериментальним  
карагеніновим набряком**

Умови досліду	Доза, мг/кг	Вміст ПГ Е <sub>1</sub> у плазмі крові, нмоль/л	
		(M±m)	У % до контролю
Контроль (інтактні)	-	8,38±0,18	100
Карагеніновий набряк	-	12,34±0,27*	147,3
Бутаксан	24,0	5,20±0,22**/**	62,1
Диклофенак	8,0	4,92±0,17**/**	58,7

Примітки:

1) \* — p<0,05 стосовно контролю;

2) \*\* — p<0,01 стосовно досліду;

3) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Контролем служили інтактні тварини.

Вивчення антиоксидантних властивостей бутаксану проведено на моделі індукованого ПОЛ мембрани мітохондрій печінки щурів. Як індуктори (прооксиданти) використовували НАДФН<sup>+</sup>, аскорбат, а також іони Fe<sup>2+</sup> і АДФ. Дію бутаксану порівнювали з дією диклофенаку. Про антиоксидантні властивості бутаксану робили висновки по накопиченню малонового діальдегіду (МДА) в інкубаційному середовищі протягом 5 хв після внесення в ньї випробуваного об'єкта.

### Результати та їх обговорення

Вплив бутаксану на рівень простагландинів у плазмі крові білих

щурів з експериментальним карагеніновим набряком представлено у табл. 1.

Аналіз представлених даних показує, що вміст простагландину Е<sub>1</sub> у контрольній групі склав 8,38 нмоль/л, а рівень простагландину Е<sub>1</sub> у плазмі крові щурів з карагеніновим набряком вірогідно підвищувався на 47,3%. На фоні дії бутаксану спостерігали виражений пригнічуючий ефект на рівень ПГ Е<sub>1</sub>: зниження вмісту у плазмі на 37,9% (p<0,05) у порівнянні з інтактними тваринами. Диклофенак також виявляв інгібуючу дію, зменшуючи кількість ПГ Е<sub>1</sub> у плазмі на 41,3% (p<0,05).

Вплив бутаксану і диклофенаку на вміст калікреїну і калікреї-

ногену у плазмі крові білих щурів представлено в табл. 2.

Аналіз отриманих результатів показав, що в щурів з карагеніновим набряком (дослідна група) рівень калікреїногену і калікреїну підвищувався на 21,3% (p<0,05) і 24,2% (p<0,05) відповідно в порівнянні з інтактною групою тварин. Під дією бутаксану вміст калікреїногену збільшився на 9,3%, а калікреїну було на 53,1% (p<0,01) менше, ніж у нелікованих щурів.

У щурів з карагеніновим набряком, які отримували бутаксан, рівень калікреїногену підвищувався на 15,5% (p<0,05), а вміст калікреїну зменшувався на 46,3% (p<0,01) у порівнянні з групою нелікованих тварин.

Аналогічна залежність виявлена в дослідах на щурах з карагеніновим набряком, що отримували диклофенак. Так, під дією диклофенаку вміст калікреїногену збільшився на 10,5%, а калікреїну зменшився на 51,5% (p<0,01) у порівнянні з інтактною групою тварин. У щурів з карагеніновим набряком, які отримували диклофенак, вміст калікреїногену збільшився на 16,8%, а калікреїну зменшився на 41,7% у порівнянні з інтактною групою тварин.

Накопичення МДА при НАДФН<sup>+</sup> і Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежному ПОЛ мікросом печінки щурів представлено у табл. 3.

Таблиця 2

**Вплив бутаксану і диклофенаку на вміст калікреїну і калікреїногену у плазмі крові білих щурів у нормі та в умовах запалення**

Умови досліду	Доза, мг/кг	Вміст			
		калікреїногену		калікреїну	
		мОД/мол	% до контролю	мОД/мол	% до контролю
Контроль (інтактні)	-	252,4±7,3	100	88,4±3,2	100
Карагеніновий набряк	-	306,2±9,3*	121,3	109,8±5,1*	124,2
Бутаксан	24,0	329,8±9,7*	130,6	62,9±5,2*	71,1
Карагеніновий набряк + бутаксан	24,0	345,3±7,9**	136,8	69,8±5,3**	77,9
Диклофенак	100	332,7±8,4*	131,8	64,3±7,3*	72,7
Карагеніновий набряк + диклофенак	100	348,5±10,1**	138,1	72,9±6,6**	82,5

Примітки:

1) \* — p<0,05 і \*\* — p<0,01 відповідно стосовно контролю і досліду;

2) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3

**Накопичення малонового діальдегіду при НАДФН<sup>+</sup>- і Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежному ПОЛ мікросом печінки щурів у контролі і при додаванні бутаксану і диклофенаку**

Концентрація речовин, мкМ	НАДФН <sup>+</sup> -залежне ПОЛ		Аскорбатзалежне ПОЛ	
	бутаксан	диклофенак	бутаксан	диклофенак
Контроль	3,44±0,11	3,44±0,09	22,51±1,12	22,5±1,1
1	3,56±0,21	-	18,93±0,91	-
5	2,51±0,09*	-	20,51±0,83	-
12,5	2,24±0,07*	-	21,08±0,44	-
25	0,72±0,03**	-	3,52±0,11**	-
50	0,48±0,02**	-	2,16±0,13**	-
80	0,31±0,01**	3,38±0,11	1,27±0,09**	21,4±0,81
500	0,27±0,01**	3,36±0,09	1,06±0,05**	12,4±0,67*
800	0,18±0,02**	3,42±0,08	0,82±0,04**	7,3±0,28**

Примітки:

1) \* — p&lt;0,05 і \*\* — p&lt;0,01 відповідно по відношенню до контролю;

2) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 4

**Вплив бутаксану і диклофенаку на накопичення малонового діальдегіду при Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежному перекисному окисненні ліпідів мікросом печінки щурів**

Препарати	Концентрація речовин, мкМ	Накопичення МДА на 1 г білка за 5 хв інкубації, нмоль	У % до контролю
Контроль	-	24,2±0,27	100
Бутаксан	12,5	27,1±0,23*	111,9
	25,0	21,0±0,52*	107,4
	50,0	14,3±0,21**	59,1
	75,0	6,0±0,12**	24,8
Контроль	-	24,9 ±0,32	100
Диклофенак	80	32,1±0,69*	123,9
	500	14,4±0,72**	55,6
	800	10,9±0,36**	42,1

Примітки:

1) \* — p&lt;0,05 і \*\* p&lt;0,01 стосовно контролю відповідно;

2) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Отримані дані показують, що додавання бутаксану приводило до значного інгібування НАДФН<sup>+</sup>- аскорбат- і Fe<sup>2+</sup>-АДФ-аскорбатзалежного ПОЛ. У концентрації 25 мкМ (7,0 мг/л) бутаксан

знижував накопичення МДА при всіх способах інкубації ПОЛ на 79-84% у порівнянні з контролем.

Диклофенак тільки в концентраціях 500 мкМ (159 мг/л) і 800 мкМ (255 мг/л) знижував накопичення МДА при Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежному ПОЛ на 44,9% (p<0,01) і 65,6% (p<0,001) відповідно. Інгібування на 50% Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежного ПОЛ диклофенаком спостерігалося при концентрації 578 мкМ (184 мг/л).

Не виявлено інгібуючого впливу диклофенаку при аскорбатзалежному ПОЛ, коли в середовище інкубації, крім Fe<sup>2+</sup> і аскорбату додавали 4 мМоль АДФ (табл. 4).

Аналіз представлених даних показує, що бутаксан у концентрації 50 мкМ і 75 мкМ викликає інгібування Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзалежного ПОЛ на 59,1% (p<0,01) і 24,8% (p<0,05) відповідно. Інгібуюча дія диклофенаку на ПОЛ спостерігалася лише в концентраціях 500 мкМ і 800 мкМ, що склало 55,6% (p<0,05) і 42,1% (p<0,05) відповідно.

#### ВИСНОВКИ

1. Бутаксан має здатність активно впливати на кількість ПГ Е1 у плазмі крові щурів з експериментальним карагеніновим набряком.

2. Бутаксан інгібує процес калікрейногенезу і запобігає втраті компонентів калікрейн-кінінової системи. Зменшення швидкості реакції перетворення калікрейногенезу на калікрейн є чинником, що сприяє зниженню утворення медіатора запалення брадікініну.

3. Бутаксан має виражені антиоксидантні властивості, оскільки викликає інгібування ПОЛ, що індукує каскадні окисні реакції арахідонової кислоти по циклооксигеназному і ліпооксигеназному шляху.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бусурина З.А., Коміссаров И.В., Сорока В.Р. //Фармакол. и токсикол. — 1987. — Т. 50, №5. — С. 64-66.
2. Вихерт А.М., Соколова Р.Н., Волков В.Н. //Бюлл. экспер. біол. — 1986. — №9. — С. 1034-1036.

3. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
4. Дроздова Е.А., Таран А.В. //Лекарства-человеку. — 2001. — Т. 14, №1. — С. 122-123.
5. Серов В.В. //Арх. патол. — 1993. — Вып. 11. — С. 3-14.
6. Шварц Г.Я., Палкина П.С., Якубовская Р.И. //Фармакол. и токсикол. — 1984. — Т. 37, №4. — С. 74-80.
7. Brune K. //Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75, №5A. — P. 19- 23.
8. Garmichael I. //Am. J. Med. — 1985. — Vol. 78, №6. — P. 992-1000.
9. Leine L., Sloane R., Ferretti M. et al. //Gastrointest. Endosc. — 1995. — Vol. 42, №5. — P. 428-433.
10. Penschow J., Coqhlan J. //Experim. Nephrol. — 1995. — Vol. 3, №5. — P. 280-287.
11. Saag K., Rubenstein L., Chrischilles E. et al. //J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 22, №11. — P. 2142-2147.
12. Thiel M., Bardenheuer H., Poch G., Model C. //Biochem. Biophys. Rec. Commum. — 1991. — №1. — P. 53-58.
13. Zipser R.D., Henrich W.L. //Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 8, №1A. — P. 78-84.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 731-92-76.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 27.10.2006 р.

## **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату “Еспа-ліпон” (р-н д/і по 24 мл (600 мг) в амп.) виробництва “Esparma GmbH”, Німеччина

Хворому А. (64 роки) з діагнозом: цукровий діабет II тип, ст. компенсації, полінейропатія був призначений еспа-ліпон (внутрішньовенно крапельно по 600 мг 1 раз на добу). Під час першого введення у нього виникла різка слабкість, з'явився холодний піт, утруднення дихання, скутість тіла, відчуття страху. Одночасно приймав аспекард, пірацетам, агапурин. Після відміни еспа-ліпуону та призначення дексаметазону, супрастину, фізіологічного розчину, нітрогліцерину зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

## ВИВЧЕННЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ЗАСОБУ “ПОЛЕНТАР” ТА ЙОГО СКЛАДОВИХ СУБСТАНЦІЙ

**Л.В.Яковлєва, О.Я.Міщенко, Ю.В.Нікітченко\***

Національний фармацевтичний університет

Науково-дослідний інститут біології Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна\*

**Ключові слова:** антирадикальна активність; ксантинооксидаза; екстракт елеутерокока; полентар; квітковий пилок; бурштинова кислота

Проведено дослідження механізмів антиоксидантної дії нового комбінованого адаптогенного засобу “Полентар” та його складових субстанцій: квіткового пилку (КП) і бурштинової кислоти (БК) в порівнянні з класичним адаптогеном — екстрактом елеутерокока. Встановлена здатність полентару та КП в концентрації 1,4 мкл/мл середовища гальмувати утворення супероксидного радикалу в системі “адреналін-адrenoхром” відповідно на рівні 27,7%; 17,7% та в системі “ксантин-ксантиноксидаза-нітротетразолієвий синій” відповідно на рівні 30,7%, 36,1%, а також виразно пригнічувати активність ксантинооксидази на 49,9%; 24,9% в концентрації 4,2 мкл/мл середовища. Бурштинова кислота практично не проявляє антирадикальних властивостей та антиксантиноксидантої активності. Показано, що в забезпечені антирадикальної дії полентару суттєва роль належить біологічно активним сполукам квіткового пилку. Класичний адаптоген — екстракт елеутерокока в досліджуваному інтервалі концентрацій 0,8-1,4 мкл/мл середовища виразно гальмував утворення супероксиданіона на рівні 45-33% тільки в системі з ксантинооксидазою та пригнічував активність ферменту відповідно на рівні 34,5-47,6%.

Згідно з сучасними уявленнями фундаментальним молекулярним механізмом розладу неспецифічної резистентності організму людини та розвитку багатьох патологічних станів є посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембраних [1, 4, 7, 9]. Цей процес обумовлений підвищеннем концентрації активних форм кисню, в результаті реакції яких з ненасиченими жирними кислотами фосфоліпідів мембрани утворюються первинні молекулярні продукти ПОЛ — гідроперекиси ліпідів. Останні окиснюють сульфгідрильні групи тіолових сполук до дисульфідних та змінюють структуру білкових молекул. Це супроводжується пригніченням актив-

ності чи зміною властивостей ферментів, що, перш за все, і є причиною порушення енергоутворення і на тлі цього зниження резистентності та формування патологічного стану організму. Тому використання природних фенольних сполук, які мають прямі антиоксидантні властивості та забезпечують антиоксидантний захист клітинних мембран, є одним з ефективних шляхів підвищення неспецифічної резистентності організму людини.

Останнім часом все більшого розвитку при створенні засобів адаптогенної дії набуває тенденція комбінування фенольних природних сполук та регуляторів енергетичного обміну, зокрема бурштинової кислоти. Саме поєднання

енергізувальних та мембраностабілізувальних властивостей дає змогу всебічно корегувати порушеній гомеостаз організму та підвищувати його адаптивні резерви [3, 10].

З огляду на це в ЦНДЛ НФаУ проводиться дослідження механізмів адаптогенної дії комбінованих засобів, розроблених на кафедрі аптечної технології ліків з продуктів бджільництва, що містять фенольні сполуки, та бурштинової кислоти — феполену, фелентару та полентару.

За результатами раніше проведених досліджень встановлено, що одним з важливих механізмів підвищення працездатності як інтегрального показника адаптивності організму є гальмування полентаром активізованих процесів ПОЛ та підвищення антиоксидантного захисту [2].

Враховуючи вищепередоване, досить важливим було визначення механізмів антирадикальної активності полентару та його складових субстанцій: квіткового пилку (КВ)

**Л.В.Яковлєва** — доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**Ю.В.Нікітченко** — канд. біол. наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії біофізики мембрани Науково-дослідного інституту біології Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна

Таблиця 1

**Антирадикальна активність (%) досліджуваних засобів у системі “адреналін-аденохром”**

Концентрація засобів, мкл/мл	Досліджувані засоби			
	полентар	квітковий пилок	бурштинова кислота	екстракт елеутерокока
0,8	7,5±1,7	6,6±2,4	1,6±0,9	5,6±0,8
1,4	27,0±8,0	17,7±5,5	1,7±0,8	2,6±0,2
2,1	+11,0±5,5	+6,1±2,3	12,6±11,5	+19,4±1,8
4,2	+14,7±0,7	+25,2±11,6	5,2±1,9	+39,1±10,5

Примітка. “+” вказує на підвищення утворення аденохрому

та бурштинової кислоти (БК) в порівнянні з класичним адаптогеном — екстрактом елеутерокока.

### Матеріали та методи

Антирадикальну активність (здатність перехоплювати  $O_2^+$ ) досліджуваних засобів визначали за їх здатністю гальмувати реакцію перетворення адреналіну на аденохром ( $pH=10,2$ ), що відбувається за участю супероксидного радикалу та гальмується супероксиддисмутазою [8]. Реакційне середовище містило 50 мМ натрію карбонату, 0,1 мМ етилендіамін-тетрахлорметану (Sigma, США), 0,3 мМ адреналіну (Reanal, Угорщина). Накопичення аденохрому реєстрували при температурі 37°C за допомогою двопроменевого спектрофотометра Specord UV VIS (Німеччина). Активність (APA) досліджуваних засобів визначали у % за формулою:

$$APA = (E_k - E_d) / E_k \cdot 100,$$

де:  $E_k$  — екстинція контрольної проби;

$E_d$  — екстинція дослідної проби.

Визначення здатності досліджуваних засобів перехвачувати супероксиданіон у ксантиноксидазній системі проводили в середовищі, яке містило 50 мМ калій-, натрійфосфатного буфера ( $pH=7,8$ ), 50 мМ карбонату натрію (ч.д.а.), 0,1 мМ етилендіамін-тетрахлорметану (Sigma, США), 2 мкМ нітротетразолієвого синього (Chemapol, Чехія), 0,1 мМ ксантину (Sigma, США) та 0,002 од./мл ксантиноксидази молока (Serva, Німеччина) [5]. Активність

активність (APA) досліджуваних засобів оцінювали за здатністю гальмувати утворення формазану. Екстинцію цього продукту реєстрували при температурі 37°C за допомогою двопроменевого спектрофотометра Specord UV VIS (Німеччина). APA визначали за вищезгаданою формулою.

Здатність досліджуваних засобів гальмувати активність ксантиноксидази визначали за швидкістю накопичення сечової кислоти в середовищі, яке містило 50 мМ калій-, натрій-фосфатного буфера ( $pH=7,4$ ), 1 мМ етилендіамін-тетрахлорметану (Sigma, США), 0,1 мМ ксантину (Sigma, США) та 0,002 од./мл ксантиноксидази молока (Serva, Німеччина), з температурою 37°C [3]. Гальмування ксантиноксидази досліджуваними засобами визначали у %.

В дослідах використовували екстракти квіткового пилку та полентару, які екстрагували диметилформамідом у співвідношенні 20 мг:1 мл протягом 7 діб при температурі 22-24°C, розчин бурштинової кислоти (20 мг:1 мл ДМФА), а також аптечний препарат “Екстракт елеутерокока” (розведений у співвідношенні 1:2).

### Результати та їх обговорення

Проведені дослідження здатності досліджуваних засобів перехоплювати супероксидрадикал у модельній системі окиснення адреналіну в аденохром показали, що сукцинат у всіх досліджуваних концентраціях практично не гальмував накопичення адено-

хрому (табл. 1). Полентар у концентрації 0,8 мкл на 1 мл реакційного середовища гальмував накопичення аденохрому на 7,5%. У концентрації 1,4 мкл/мл досліджуваний засіб пригнічував накопичення аденохрому на 27% (табл. 1). Подальше підвищення концентрації полентару в реакційному середовищі приводило до підвищення швидкості утворення аденохрому. Так, у концентрації препарату 4,2 мкл/мл утворення аденохрому зростало на 14,7% у порівнянні з контролем (табл. 1).

Складовий компонент полентару — квітковий пилок також гальмував накопичення аденохрому в концентраціях 0,8-1,4 мкл/мл, проте дещо менш ефективно, ніж полентар. Збільшення ж утворення аденохрому на тлі квіткового пилку в найвищій концентрації відбувалось інтенсивніше, ніж під впливом полентару.

Менш виразний гальмівний вплив та найбільш виразну активуючу дію в найвищій концентрації спостерігали на тлі препарата порівняння — екстракту елеутерокока. У концентрації 1,4 мкл/мл цей засіб зменшував утворення аденохрому тільки на 2,6%, а в концентрації 4,2 мкл/мл збільшував на 39,1% у порівнянні з контролем.

Отже, отримані результати свідчать про те, що полентар, квітковий пилок та екстракт елеутерокока в концентрації 0,8 та 1,4 мкг/мл на відміну від бурштинової кислоти проявили здатність перехоплювати супероксидний радикал. Разом з тим підвищення утворення аденохрому, яке спостерігали, на тлі досить високих концентрацій досліджуваних засобів може свідчити про те, що окремі компоненти полентару, квіткового пилку та елеутерокока самі здатні генерувати супероксидний радикал або підвищувати швидкість окиснення адреналіну завдяки іншим механізмам.

У зв'язку з цим в іншій серії дослідів проведена оцінка ефективності досліджуваних засобів перехоплювати супероксидний радикал у модельній системі “ксантиноксидаза”, в якій швид-

Таблиця 2

**Антирадикальна активність (%) досліджуваних засобів у системі “ксантин-ксантиноксидаза-нітротетразолієвий синій”**

Концентрація засобів, мкл/мл	Досліджувані засоби			
	полентар	квітковий пилок	бурштинова кислота	екстракт елеутерокока
0,8	12,6±0,7	16,9±2,5	2,6±0,8	45,0±3,5
1,4	30,7±2,1	36,1±3,5	3,6±1,0	33,1±2,9
2,1	18,2±1,7	20,7±3,0	8,9±2,5	15,3±3,8
4,2	10,9±4,9	9,5±3,6	10,1±2,6	+7,4±0,7

Примітка. “+” вказує на підвищення утворення формазану

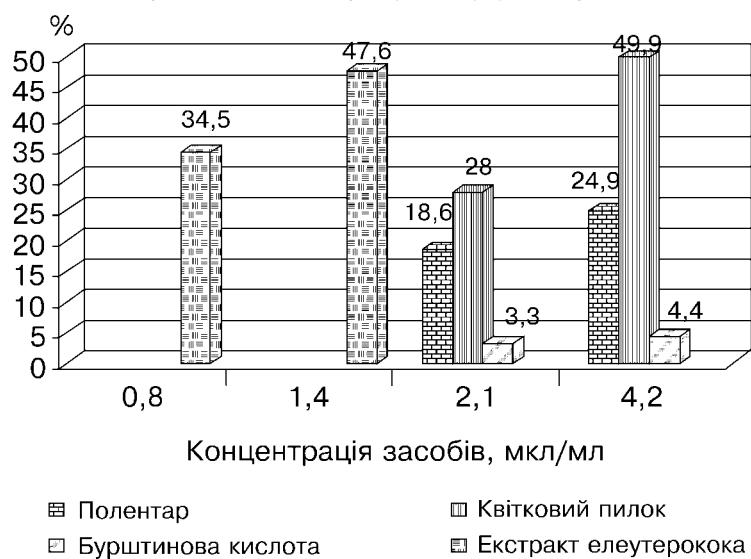


Рис. Антексантиноксидазна активність (%) досліджуваних засобів

кість генерації супероксидного радикалу реєструвалась за швидкістю відновлення нітротетразолієвого синього до формазану.

Наведені у табл. 2 дані свідчать, що бурштинова кислота у всіх досліджуваних концентраціях практично не проявляла здатності гальмувати утворення супероксидрадикалу. Антирадикальна активність квіткового пилку та полентару підвищувалась з підвищенням концентрації досліджуваних засобів до 1,4 мкл / мл реакційного середовища, а потім значно знижувалась. При цьому слід відмітити, що антирадикальна активність квіткового пилку та полентару у більш низьких досліджуваних концентраціях у реакційному середовищі “ксантин-ксантиноксидаза” була суттєво вищою, ніж у середовищі “адреналін-адrenoхром” (табл. 1, 2). Екстракт елеутерокока знижував накопичення формазану на 45%, а при концентрації 4,2 мкл / мл вірогідно збільшував його утворення (табл. 2).

Таким чином, отримані результати дозволяють констатувати, що залежність антирадикальної активності квіткового пилку, полентару та екстракту елеутерокока від концентрації в реакційному середовищі “ксантин-ксантиноксидаза” була якісно аналогічна раніше наведеним результатам у модельній системі з адреналіном, проте за абсолютними значеннями вона була суттєво вищою в системі з ксантиноксидазою.

Враховуючи вищепередне, ми вивчили вплив досліджуваних засобів на активність ксантиноксидази — ферменту, за участю якого утворюються кисневі радикали у тканинах [6].

Результати, проілюстровані на рисунку, свідчать, що бурштинова кислота в концентрації 2,1 та 4,2 мкл / мл не впливала на активність радикалутворюючого ферменту. Екстракт елеутерокока вже в концентрації 0,8 мкл / мл пригнічував активність ксантиноксидази на 34,5% (рис.), а в концентрації 1,4 мкл / мл — практично на 50%. Квітковий пилок гальмував активність ферменту на 50% в концентрації 4,2 мкл / мл реакційного середовища. Полентар, що містить як бурштинову кислоту, так і квітковий пилок, проявляє менший гальмівний вплив на ксантиноксидазу. Так, у концентрації 4,2 мкл / мл реакційного середовища цей препарат пригнічував активність ксантиноксидази на 24,9% (рис.).

Враховуючи те, що ксантиноксидаза є одним з провідних розчинних ферментів, які генерують активні форми кисню в тканинах, а також той факт, що при ряді патологій активність цього ферменту підвищується, встановлена здатність досліджуваних засобів гальмувати активність ксантиноксидази може відігравати певну роль у реалізації їх фармакологічної дії.

Таким чином, отримані результати свідчать про здатність полентару гальмувати утворення супероксидного радикалу в модельних системах з адреналіном, з ксантиноксидазою та пригнічувасти її активність.

Такі дані поряд з відомостями про антигіпоксичну, актопротекторну, антистресову, церебропротекторну та антиоксидатну активність полентару [2] дозволяють стверджувати, що одним з механізмів реалізації останньої є здатність гальмувати утворення супероксиданіона та активність ксантиноксидази.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколоша М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов н/Д., 1979. — 119 с.
2. Міщенко О.Я., Яковлєва Л.В // Вісник фармації. — 2004. — №3. — С. 32-38.
3. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А.Ханова. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. — 110 с.
4. Федоров В.Н. Фармакодинамика адаптогенов: экспериментальное и клиническое исследование: Автoref. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 47 с.
5. Beavchamp C., Fridovich I. //Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 44, №1. — P. 276-287.
6. Halliwell B. //Biochem. Pharmacol. — 1995. — Vol. 49, №10. — P. 1341-1348.
7. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. — 3-rd. ed. — Oxford, 1999. — P. 23.
8. Misra H.P., Fridovich I. //Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247, №10. — P. 3170-3175.
9. Vladimirov Yu.A. Free radicals. A practical approach / Eds. N.A.Punchard, F.G.Kelly. — Oxford, 1996. — P. 65-82.
10. Vladimirov Yu.A. Natural antioxidant / Ed. L.Paker. — New York, 1996. — P. 125-241.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.10.2006 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату “Флемоксин солютаб®” (табл. по 500 мг) виробництва “Jamanouchi”, Нідерланди

Хворій К. (60 років) на дисбактеріоз кишечника був призначений препарат “Флемоксин солютаб®” (три рази на добу по 500 мг перорально). Через 6 днів після початку прийому препарату у неї розвинувся токсико-алергічний дерматит. Одночасно приймала гастроцепін, гастро-норм, дуспatalін, флуконазол. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнтки призначено преднізолон, дексаметазон, тавегіл, кальцію глюконат, реосорблакт. Після проведеної терапії хвора була переведена в алергологічне відділення для продовження лікування.

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Львівського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

# ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЙ РАНІТИДИНУ З РІЗНИМИ АНТОІОКСИДАНТАМИ

**С.М.Дроговоз, Т.О.Куценко, Н.Д.Бунятян\*, М.І.Карташевська\***

Національний фармацевтичний університет  
Московська медична академія ім. І.М.Сєченова\*

**Ключові слова:** антиоксиданти; виразкова хвороба; порівняльне вивчення; ранітидин; ерисод; емоксипін; ретинол; рутин

Терапія виразкової хвороби (ВХ) шлунка та 12-палої кишki (особливо її гострого періоду) є комплексною. На сьогодні актуальним залишається питання удосконалення терапії ВХ. Встановлено, що введення антиоксидантів у схему комплексної терапії ВХ є патогенетично обґрунтованим та покращує результати терапії. Тому викликає інтерес вивчення впливу комбінованого застосування традиційного противиразкового засобу ранітидину з різними антиоксидантами на результати лікування експериментальної виразки шлунка. Противиразкову дію ранітидину у монотерапії та дію його комбінацій з антиоксидантними препаратами (ерисодом, емоксипіном, ретинолом, рутином) вивчали на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка у щурів. Встановлено, що комбіноване застосування антиоксидантів з традиційним противиразковим засобом призводить до достовірного покращення результатів противиразкової терапії. Вивчені антиоксидантні препарати можна рекомендувати як складову комбінованої противиразкової терапії. Перспективним є вивчення особливостей дії наведених антиоксидантів при виразкових ураженнях шлунка з метою з'ясування умов їх раціонального застосування та оптимізації терапії ВХ.

Загальновідомо, що терапія виразкової хвороби (ВХ) шлунка та 12-палої кишki (особливо її гострого періоду) є комплексною. Засобами базисної терапії цього захворювання на сьогодні є антисекреторні засоби, препарати, що підвищують захисні властивості слизової оболонки шлунка, антихелікобактерні засоби [1, 5]. Головне завдання при лікуванні ВХ — швидке усунення загострення та зменшення кількості рецидивів захворювання [5]. Однак ефективність противиразкової терапії залишається ще досить низькою здебільшого завдяки частим рецидивам хвороби [1]. Саме тому актуальним залишається питання удосконалення терапії ВХ.

Встановлено, що введення антиоксидантів у схему комплекс-

ної терапії ВХ є патогенетично обґрунтованим та покращує результати терапії, сприяючи більш якісному загоєнню виразкового дефекту [4, 7, 8, 10, 11, 12]. Але асортимент сучасних антиоксидантів досить великий, препарати відрізняються за джерелом одержання, хімічною структурою, механізмом та місцем дії в каскаді вільно-радикальних перетворень [3, 6, 9], що обумовлює необхідність порівняльного вивчення їх ефективності у складі комбінованої терапії з метою оптимізації та індивідуалізації лікування ВХ.

У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення впливу комбінованого застосування традиційного противиразкового засобу ранітидину з різними антиоксидантами на результати лікування експери-

ментальної виразки шлунка, що стало метою нашої роботи.

## Матеріали та методи

У наших дослідженнях противиразкову дію ранітидину у монотерапії та дію його комбінацій з антиоксидантними препаратами вивчали на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка у щурів, відтворення якої описане у методичних рекомендаціях ДФЦ МОЗ України [2].

Для порівняльного вивчення та комбінування з ранітидином нами було вибрано чотири антиоксидантні препарати: ерисод, емоксипін, ретинол, рутин, для яких вже була доведена наявність противиразкової дії, різної за силою. Також ці препарати відрізняються один від одного за механізмом антиоксидантної дії, спектром фармакодинаміки та походженням.

Вибір ранітидину як базисного противиразкового засобу зроблений нами тому, що цей пре-

**С.М.Дроговоз** — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**Н.Д.Бунятян** — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри технології ліків та фармакології факультету удосконалення провізорів Московської медичної академії ім. І.М.Сєченова

Таблиця

**Порівняльна ефективність моно- та комбінованої терапії хронічного виразкового ураження шлунка**

Групи тварин	Тв, %	S <sub>Всер</sub> , мм <sup>2</sup>	ВІ	ПВА, %
Інтактний контроль	—	—	—	—
Контрольна патологія	100	54,17±4,84	54,17	—
Ранітидин	100	16,00±1,45*	16,00	70,46
Ранітидин + ерисод	100	7,17±0,97**/**	7,17	86,76
Ранітидин + емоксипін	100	8,67±1,77 **/**	8,67	84,00
Ранітидин + ретинол	100	11,33±1,13**/**	11,33	79,08
Ранітидин + рутин	100	10,83±1,61**/**	10,83	80,01

Примітки:

1) \* — достовірно відносно групи контрольної патології ( $P \leq 0,05$ );

2) \*\* — достовірно відносно дії ранітидину ( $P \leq 0,05$ ).

парат є одним з H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, який найбільш широко призначається хворим у нашій країні (“класичний” антисекреторний засіб).

Застосування ранітидину та його комбінацій з антиоксидантами проводили в лікувальному режимі, починаючи з другого дня експерименту. Всі препарати вводили 1 раз на день в умовно терапевтичних дозах. На 10 день експерименту (з дня проведення лапаротомії) тварин виводили з досліду в умовах евтаназії, вилучаючи шлунки та проводили їх макроскопічне вивчення, враховуючи площину виразкових дефектів (S<sub>Всер</sub>, мм<sup>2</sup>), кількість тварин з виразками у групі (Тв, %), виразковий індекс (ВІ) та розраховуючи на їх основі противиразкову активність (ПВА, %).

Для експерименту було використано 7 груп безпородних білих щурів по 6 особин у кожній: 1 група — інтактний контроль, 2 група — контрольна патологія, 3 група — тварини з патологією, яких лікували ранітидином (40 мг/кг); 4, 5, 6, 7 групи — тварини з патологією, яких лікували ранітидином у комбінації з ерисодом (0,02 мг/кг), емоксипіном (40 мг/кг), ретинолом (3000 МО/кг), рутином (5 мг/кг), відповідно.

### Результати та їх обговорення

Результати експерименту наведені у таблиці.

позитивний “харчовий рефлекс”, а також макроскопічно було відзначено пригнічення виразкового процесу.

Так, при лікуванні виразки тільки за допомогою ранітидину відмічалося досить виразне зменшення виразкових дефектів: вони скротилися під впливом даного препарату у 3,39 рази порівняно із середньою площею виразок у групі контрольної патології. Однак у слизовій оболонці шлунка спостерігалася гіперемія, наявність запального процесу у периульцерозній зоні, крововиливи.

При макроскопічному розгляді шлунків щурів, яким проводили комбіновану терапію ранітидином та ерисодом, встановлено, що виразкові дефекти тут значно відрізнялися за величиною від таких у групі контрольної патології (зменшилися у 7,56 рази) та у групі, тварин якої лікували тільки ранітидином. Тварини, яких лікували даною комбінацією, були рухливими, добре їли. Треба відмітити, що слизова оболонка шлунка в цій групі не була набряклою, гіперемованою; не було крововиливів.

Введення комбінації ранітидину та емоксипіну сприяло також досить виразній репарації виразки: середня площа виразкоутворення зменшилася у даній групі в 6,25 рази порівняно з нелікованими тваринами, що знову ж таки свідчить про більшу ефективність комбінації у порівнянні з монотерапією. Стан слизової оболонки шлунка, за винятком кольору навколо виразки, був аналогічний такому в інтактних тварин. Також не було геморагій.

Лікування щурів ранітидином у поєднанні з ретинолом також призводило до більш ефективного пригнічення перебігу виразкового процесу у шлунку порівняно з застосуванням тільки ранітидину. Крім того, у даній групі тварин встановлене достовірне зниження площини виразкоутворення у 4,78 рази відносно групи контрольної патології.

При комбінуванні ранітидину з рутином встановлена практично однакова за силою противи-

У результаті експерименту встановлено, що в групі інтактного контролю (здорові тварини) виразкоутворення слизової оболонки шлунка не спостерігалося.

Моделювання патології — хронічної ацетатної виразки шлунка супроводжувалося різким погіршенням загального стану у всіх групах тварин. Також слід відмітити, що виразки були наявні без винятку у всіх щурів як у групі контрольної патології, так і в групах, яким проводили відповідну терапію.

При спостереженні за тваринами з групи контрольної патології встановлено, що щури у перші три доби після відтворення виразки були мало рухливими, млявими, погано їли та пили багато води.

При розгляді шлунків відмічено, що введення оцтової кислоти призводить до розвитку набряку, появи гіперемії, крововиливів у слизовій оболонці шлунка, а також утворення однієї великої кратероподібної виразки з ознаками запалення та грануляційним валом, яка іноді супроводжується кількома невеликими виразковими дефектами або геморагіями. Виразковий індекс у цій групі склав 54,17, що вказує на тяжкість перебігу патології.

Застосування як монотерапії, так і комбінацій препаратів призводило до покращення загального стану тварин, підвищення рухової активності; спостерігався по-

разкова дія порівняно з комбінацією, яка включає ретинол, про що свідчить ступінь зменшення площини виразок у даній групі (у 5,0 разів) порівняно з контрольною патологією. Слизова оболонка шлунка при цьому не була гіперемована, однак навколо виразки зберігалося почервоніння, що може свідчити про запальний процес у периульцерозній ділянці.

Порівнюючи протиризкову активність монопрепаратору та комбінацій, слід відмітити, що протиризкова активність ранітидину у даному досліді складала 70,46%, тоді як протиризкова активність, розрахована для вказаних комбінацій, склала: для ерисод + ранітидин — 86,76%, для емоксипін + ранітидин — 84,00%, для ретинол + ранітидин — 79,08%, рутин + ранітидин — 80,01%. Також потрібно відмітити, що терапевтичний ефект усіх комбінацій з антиоксидантами достовірно перевищує ефект класично-го монопрепаратору.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що комбіноване застосування різних антиоксидантів з традиційним протиризковим засобом підсилює ефект останнього. Можливо, це зумовлене тим, що досліджувані препаратори, додаючи антиоксидантний компонент у комплексну протиризкову дію, доповнюють та підвищують її. Доказом цього є той факт, що недивлячись на досить різну протиризкову активність досліджуваних антиоксидантів (досить низьку у ретинолу та рутину), всі антиоксиданти здатні достовірно підвищувати ефективність терапії виразкових уражень шлунка, хоча необхідно наголосити, що більшу ефективність показали комбінації ранітидину з ерисодом та емоксипіном. Тому на підставі отриманих даних можна рекомендувати вивчені антиоксидантні препарати як складову схеми комплексної протиризкової терапії. Крім того, перспективним є поглиблена вивчення особливостей

дії наведених антиоксидантів при виразкових ураженнях шлунка з метою з'ясування умов їх раціонального застосування та оптимізації терапії виразкової хвороби.

#### ВИСНОВКИ

- Було проведене порівняльне вивчення протиризкової дії комбінації ранітидину з різними антиоксидантними препаратами при експериментальному ураженні шлунка.

- Встановлено, що комбіноване застосування ранітидину з ерисодом, емоксипіном, ретинолом або рутином приводить до покращення результатів протиризкової терапії.

- Вивчені антиоксидантні препарати можна рекомендувати як складову комбінованої протиризкової терапії.

- Одержані результати дозволяють припустити можливість зниження дози базисних препаратів або їх кількості у комплексній схемі при сумісному використанні з антиоксидантами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барчук М.А., Прилєпова І.А. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №2 (8). — С. 59-61.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стєфанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №1 (7). — С. 49-51.
4. Катеренчук І.П. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №2 (8). — С. 94.
5. Чернин В.В. Язвенная болезнь. — Тверь: РИЦ ТГМА, 2000. — 287 с.
6. Шанин Ю.Н., Парамонов Б.А., Зиновьев Е.В. //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 134, №11 (ноябрь). — С. 21-28.
7. Bandyopadhyay S.K., Pakrashi S.C., Pakrashi A. //J. Ethnopharmacol. — 2000. — Vol. 70, №2. — P. 171-176.
8. Ito M., Suzuki Y., Ishihara M., Suzuki Y. //Eur. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 354, №2-3. — P. 189-196.
9. Jaarin K., Gapor M.T., Nafeeza M.I., Fauzee A.M. //Int. J. Exp. Pathol. — 2002. — №83 (6). — P. 295-302.
10. Suzuki Y., Ishihara M., Segami T., Ito M. //Jpn. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 78, №4. — P. 435-441.
11. Tuncel N., Erkasap N., Sahinturk V. et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — №865. — P. 309-322.
12. Yamaguchi F., Saito M., Ariga T. et al. // J. Agric. Food Chem. — 2000. — Vol. 48, №6. — P. 2320-2325.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.11.2006 р.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПНЕВМОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДІЇ “БРОНХОФІТУ”

**Ю.Г.Пісковацький, Л.І.Вишневська\*, В.А.Георгіянц\*, О.Г.Чистяков**

ТОВ “Науково-виробнича фармацевтична компанія “Ейм”

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету\*

**Ключові слова:** пневмопротекторна дія; неспецифічні захворювання верхніх дихальних шляхів; настойка складна; лікарські рослини

У результаті досліджень пневмопротекторної активності доведено, що лікувально-профілактичне застосування “Бронхофіту” у дозі 0,5 та 1,0 мл/кг викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень (на 16% і 34% відповідно). У тварин, яким вводився “Бронхікум” у аналогічних дозах, вага легень зменшилась на 4% та 30%. На моделі бронхіоліту, викликаного сефадексом, доведено, що введення “Бронхофіту” протягом 7 днів викликає зниження вагових показників легень. На основі проведеного гістологічного дослідження можна зробити узагальнення, що лікувально-профілактичне введення “Бронхофіту” сприяє скорішому виведенню та розрідженню секрету, який утворюється. У секреті, що виробляється, збільшується частка гліказаміногіканів. У результаті досліду виразно просліджується спазмолітична дія настойки “Бронхофіт”. Препарат порівняння “Бронхікум” за інтенсивністю дії дещо поступався “Бронхофіту”.

Тривале використання синтетичних лікарських засобів може привести до негативного впливу на організм у вигляді вторинної суперінфекції (медикаментозний кандидоз, токсичне отруєння або ураження внутрішніх органів чи алергійні реакції). Тому фітопрепарати є препаратами вибору у лікуванні багатьох захворювань.

Багаторічне застосування лікарських засобів рослинного походження у клініці свідчить про їх ефективність при лікуванні багатьох, особливо хронічних захворювань бронхолегеневого тракту, коли хворий має потребу у тривалому прийомі лікарських препаратів.

Перевага широкого застосування препаратів із рослинної сировини базується на тотожності біохімічних структур лікарських рослин з тканинами організму людини,

на плавності наростання фармакологічного ефекту, відсутності або рідкому прояві негативних побічних ефектів, алергійних реакцій, а також на практичній відсутності залежності від ліків та низькій токсичності. З цієї точки зору розробка нового комбінованого препарatu, який би містив комплекс біологічно активних речовин рослинного походження, є обґрунтовано та актуальною.

З метою досягнення оптимального фармакологічного ефекту, а саме, вираженого протизапального, секретолітичного, секретонетичного, антиоксидантного та спазмолітичного до складу розробленого препарatu “Бронхофіт” були включені біологічно активні речовини природного походження, лікувальні властивості яких давно використовуються у традиційній і народній медицині. Настойка складна містить наступні

складові частини: кореневища аїру — 9,0 г; корені алтеї — 9,0 г; квітки липи — 9,0 г; квітки бузини чорної — 8,0 г; кореневища і корені оману — 7,0 г; квітки наргілків — 9,0 г; листя кропиви — 8,0 г; листя м'яти перцевої — 8,0 г; квітки ромашки — 7,0 г; корені солодки — 9,0 г; траву чебрецю — 8,0 г; листя шавлії — 9,0 г; спирту етилового 40% — до 1 л [2, 3, 10, 13].

Лікарські рослини, що входять до складу препарatu, тривалий час використовуються для лікування неспецифічних захворювань верхніх дихальних шляхів, трахей, бронхів та легень.

### Матеріали та методи

Встановлено, що інгаляція пилу волокон хризотилазбесту призводить до розвитку безлічі осередків мультифокального запалення респіраторного відділу легень за типом альвеоліту, обумовленого підвищеннем активності макрофагів, надлишковою продукцією активних радикалів кисню, посиленням перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стимуляцією біосинтезу ейказоноїдів.

**Ю.Г.Пісковацький** — голова ради засновників ТОВ “НВФК “Ейм”  
(м. Харків)

**Л.І.Вишневська** — канд. фарм. наук, доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету  
(м. Харків)

Таблиця 1

**Вплив лікувально-профілактичного введення препарату “Бронхофіт” на абсолютну і відносну масу легень щурів з експериментальним бронхіолітом (n=6)**

Група тварин	Доза, мл/кг	АМЛ, г	K x 10 <sup>-2</sup>
Негативний контроль	—	1,60±0,05	0,70±0,02
Позитивний контроль	—	2,69±0,11*	1,22±0,06*
“Бронхофіт”	0,5	2,28±0,11**	1,03±0,05**
	1,0	1,77±0,07**	0,82±0,04**,***
“Бронхікум”	0,5	2,58±0,16**	1,17±0,08**
	1,0	1,86±0,08**	0,84±0,04**,***

Примітки:

- 1) \* — статистично достовірна різниця з позитивним контролем при рівні значимості p≤0,05;
- 2) \*\* — статистично достовірна різниця з негативним контролем при рівні значимості p≤0,05;
- 3) n — кількість тварин у кожній групі.

Однією з ранніх та найхарактерніших патоморфологічних ознак даної форми силікозу є порушення мікроциркуляції, пов’язане зі збільшенням концентрації гістаміну, брадикініну, простацикліну, що призводить до розвитку інтерстиціального набряку і виходу макрофагів до внутрішньоальвеолярного простору. Біохімічні і патоморфологічні зміни свідчать про імунозапальний патогенез даної патології. Враховуючи наявність у “Бронхофіту” антиоксидантних і протизапальних властивостей, ми вважали доцільним дослідити пневмопротекторні властивості пре-

парату в умовах моделі альвеоліту, викликаного у щурів (110±20 г) одноразовою інтратрахеальною інстиляцією сусpenзії волокон хризотилазбесту [1, 4, 5, 8, 9].

*Дослідження пневмопротекторних властивостей “Бронхофіту”*

Було сформовано 6 груп по 6 тварин. “Бронхофіт” та препарат порівняння “Бронхікум” вводили внутрішньошлунково щурам 4 дослідних груп у дозах 0,5 і 1 мл/кг один раз на добу у лікувально-профілактичному режимі протягом 14 днів. Щурам групи позитивного контролю інтратрахеаль-

Таблиця 2

**Вплив “Бронхофіту” на вміст МДА у сироватці крові та тканинах легенів щурів з альвеолітом, викликаним хризотилазбестом (n=6)**

Група тварин	Доза, мл/кг	МДА у сироватці крові, мкмоль/л	МДА у тканині легенів, нмоль/г
Негативний контроль	—	3,7±0,5	24,40±1,28
Позитивний контроль	—	7,40±0,56*	40,00±1,28*
“Бронхофіт”	0,5	5,80±0,98**,***	33,80±2,08***
	1,0	4,50±0,66**	27,30±1,79**
“Бронхікум”	0,5	6,40±0,49*	38,30±1,47*
	1,0	5,60±0,52**,***	32,50±2,45*

Примітки:

- 1) \* — статистично достовірна різниця з позитивним контролем при рівні значимості p≤0,05;
- 2) \*\* — статистично достовірна різниця з негативним контролем при рівні значимості p≤0,05;
- 3) n — кількість тварин у кожній групі.

но інстилювали сусpenзію хризотилазбесту, тварини негативного контролю отримували 0,9% розчин натрію хлориду в еквівалентному об’ємі. На 7 добу після моделювання патології тварин виводили з експерименту, визначали абсолютну та відносну масу легень з наступним обчисленням коефіцієнта маси легень (K), у гомогенаті тканини визначали рівень ПОЛ за рівнем МДА.

### Результати та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень показали, що інстиляція сусpenзії хризотилазбесту на 7 добу експерименту викликає приріст маси легень на 68%, що свідчить про виражений запально-ексудативний ефект легень. Отримані нами дані погоджуються з даними літератури. Лікувально-профілактичне застосування “Бронхофіту” у дозі 0,5 та 1,0 мл/кг викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень (на 16% і 34% відповідно). У тварин, яким вводився “Бронхікум” у аналогічних дозах, вага легень зменшилась на 4% та 30%.

Результати досліду наведені у табл. 1.

Було встановлено, що у тварин з альвеолітом, викликаним інстиляцією хризотилазбесту, пероксидація ліпідів, яка визначається за рівнем МДА, була збільшена в плазмі крові та гомогенаті легень. Рівень МДА підвищувався у сироватці крові в середньому в 2 рази, зокрема у гомогенаті легень більше, ніж у 1,5 рази у порівнянні з такими в ін tactного контролю. Ці дані свідчать про активацію процесів ПОЛ.

Результати досліду наведені у табл. 2.

Результати досліджень показали, що найбільш виражену інгібуючу ПОЛ дію з двох досліджуваних препаратів має “Бронхофіт”. У тварин, для лікувально-профілактичних заходів яких використовували препарат у дозах 0,5 мл/кг та 1,0 мл/кг, рівень МДА в сироватці крові знижувався у середньому на 21% і 38%, у тканині легень — на 15% і 31%

Таблиця 3

**Вплив лікувально-профілактичного введення препаратів  
“Бронхофіт” та “Бронхікум” на абсолютну та відносну  
масу легенів щурів з експериментальним бронхіолітом,  
викликаним сефадексом (n=6)**

Група тварин	АМЛ, г	K × 10 <sup>-2</sup>
Ін tactний контроль	1,24±0,07	1,04±0,06
Негативний контроль	1,30±0,10	1,08±0,07
Позитивний контроль	2,02±0,11*	1,77±0,10*
“Бронхофіт”	1,60±0,12***	1,38±0,12***
“Бронхікум”	1,68±0,08***	1,42±0,08***

Примітки:

- 1) \* — статистично достовірна різниця з позитивним контролем при рівні значимості p≤0,05;
- 2) \*\* — статистично достовірна різниця з негативним контролем при рівні значимості p≤0,05;
- 3) n — кількість тварин у кожній групі.

у порівнянні з позитивним контролем. У той час як у щурів, які отримували “Бронхікум”, зменшення рівня ПОЛ було дещо меншим (доза 0,5 мл / кг виявилась неефективною). У сироватці крові спостерігалось зниження концентрації МДА в середньому на 13% та 23%; у гомогенаті легень — у середньому на 4% та 18% у порівнянні з позитивним контролем. Зміна рівня МДА у тварин, що отримували “Бронхікум” в дозі 0,5 мл / кг, статистично недостовірна у порівнянні з позитивним контролем.

Отримані дані свідчать про виражену дозозалежну протизапаль-

ну (антиексудативну) і антиоксидантну дії досліджуваних препаратів. За ефективністю “Бронхофіт” перевершує препарат порівняння.

*Дослідження лікувально-профілактичної дії “Бронхофіту” на моделі бронхіоліту, викликаного сефадексом*

Kolstrom та співавт. показали, що за патофізіологічними механізмами та морфологічними змінами модель ураження бронхолегеневих шляхів частинками сефадексу відповідає бронхіоліту та бронхіальній астмі імуноалергійного генезу. Сефадекс, будучи антигеном, при інтратрахеальному

введенні викликає комплекс неспецифічних імунологічних реакцій, які призводять до розвитку інтерстиціального набряку легень, накопичення макрофагів і еозинофілів у альвеолокапілярному відділі легень, проліферації епітелію бронхів та підвищення його реактивності.

Експериментальний бронхіоліт викликали у щурів масою 120-130 г шляхом одноразової інтратрахеальної інстиляції суспензії часток сефадексу G-50. У експерименті брали участь 5 груп щурів по 6 тварин у кожній: 1 група — ін tactний контроль, 2 група — позитивний контроль (з експериментальним бронхіолітом); 3 група — негативний контроль, тваринам якої інтратрахеально вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину; 4 і 5 групи — тварини з експериментальним бронхіолітом, яких лікували “Бронхофітом” та препаратом порівняння “Бронхікумом” у дозі 1,0 мл / кг (внутрішньошлунково) протягом 7 днів до і 7 днів після моделювання патології.

Через 7 днів після моделювання патології тварин виводили з експерименту та визначали абсолютну і відносну масу легень (K). Легені та бронхи піддавали патоморфологічним дослідженням [1, 5, 9].

Результати досліду наведені у табл. 3.

Результати експериментальних досліджень показали, що інстиляція суспензії сефадексу викликає приріст маси легень на 31%. Введення “Бронхофіту” протягом 7 днів викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень.

При макроскопічному дослідженні легені ін tactних щурів були блідо-рожевого кольору, еластичні, повітряні. Поверхня плеври гладка, близькуча. Після введення розчину сефадексу легені щурів за кольором варіювали від блідо-сірого до рожевого. Розмір їх був звичайний, консистенція помірно-еластична. У тварин, яким вводили у лікувально-профілактичному режимі “Бронхофіт” та “Бронхікум”, а також після введення інтратрахеально фізіологічного роз-

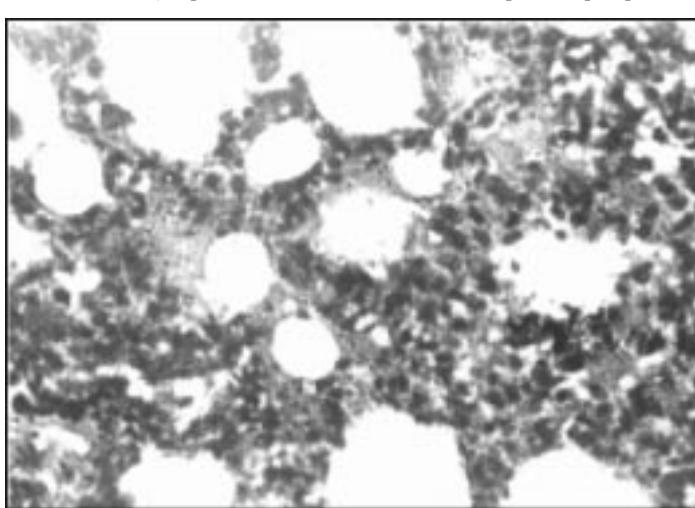


Фото 1. Легеня щура після інтратрахеальної інстиляції суспензії сефадексу. Осередкове потовщення міжальвеолярних перетинок, невеликі ділянки дис- та ателектазу. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 200

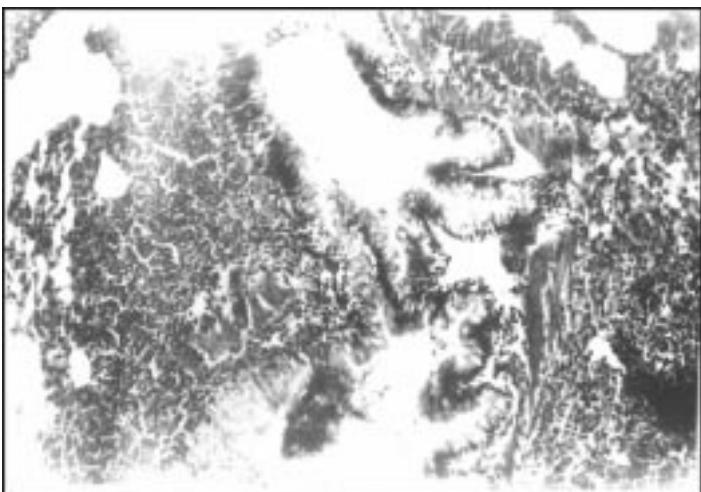


Фото 2. Легеня щура після інтратрахеальної інстиляції сусpenзії сефадексу. Посилення перибронхіальnoї лімфоїдної реакції. Гіперплазія бокалоподібних клітин у епітеліальному вистиланні бронха. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 160

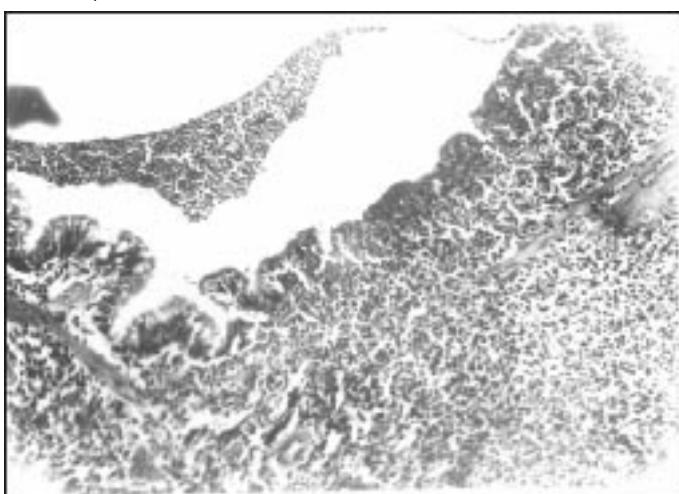


Фото 3. Легеня щура після інтратрахеальної інстиляції сусpenзії сефадексу. Гнійне розплавлення стінки бронха, наявність гнійного вмісту в просвіті. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 160

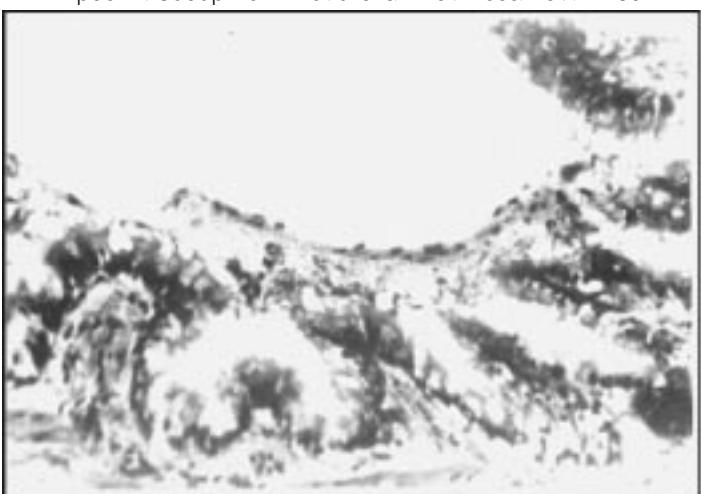


Фото 4. Легеня щура після інтратрахеальної інстиляції сусpenзії сефадексу. Розміщення секрету в бронхах вздовж стінок, наявність десквамованих клітин у секреті. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200

чину легені за кольором, консистенцією і розміром не відрізняється від легень інтактних щурів.

На гістопрепаратах легень тварин, яким вводився розчин сефадексу, загальна гістоструктура тканини в цілому збережена. Практично у всіх щурів спостерігали помірно виражений бронхоспазм, помітніший на рівні термінальних та респіраторних бронхіол, осередкове потовщення міжальвеолярних перегородок, невеликі осередки ателектазу, окремі дрібні гранулеми з круглоклітинних елементів (фото 1). На окремих мікропрепаратах виявлені помірні за розміром пневмонічні фокуси: у порожнінах альвеол визначали десквамовані альвеолоцити, нечисленні нейтрофільні гранулоцити, а також дуже тонку сітку фібрину або білкову рідину. У стромі бронхіального дерева значно посиленна лімфоцитарна реакція з утворенням у ряді випадків реактивних центрів. У епітеліальній вистилці у достатньо великих бронхах спостерігали гіперплазію бокалоподібних клітин, на окремих ділянках відмічалося заміщення усіх епітеліальних клітин бокалоподібними. У клітинах епітелію часто відмічали руйнування мерехтливого апарату внаслідок відторгнення їх апікальних відділів. У великих бронхах спостерігали осередкову проліферацію епітелію. Сама епітеліальна вистилка у багатьох бронхів та бронхіол пухка (фото 2). В одиничних великих бронхах виявлено гнійне розплавлення стінки, наявність гною у просвіті (фото 3). Секрет, який виробляється бронхами, інтенсивно оксифільний, достатньо в'язкий, часто з домішками десквамованих клітин, розміщений, як правило, вздовж стінок або зібраний у апікальних відділах клітин, погано відходить (фото 4). У периваскулярних просторах спостерігали діапедез еозинофілів, розпушування сполучно-тканинного компоненту. Забарвлення на мукополісахариди показало, що в епітелії бронхів, у цитоплазмі мерехтливих клітин збіль-

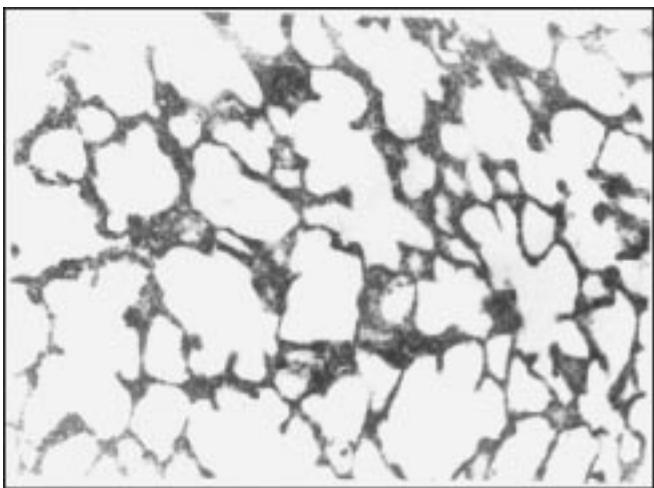


Фото 5. Легеня щура з експериментальним бронхіолітом, лікована "Бронхофітом". Помірне осередкове потовщення міжальвеолярних перетинок, тканина повітряна. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 160$

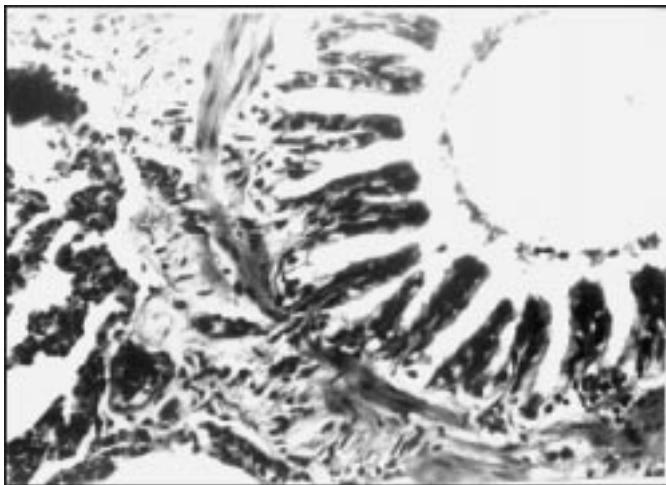


Фото 6. Легеня щура з експериментальним бронхіолітом, лікована "Бронхофітом". Нормальна структура бронхіального епітелію. Наявність невеликої кількості секрету в просвіті бронха. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

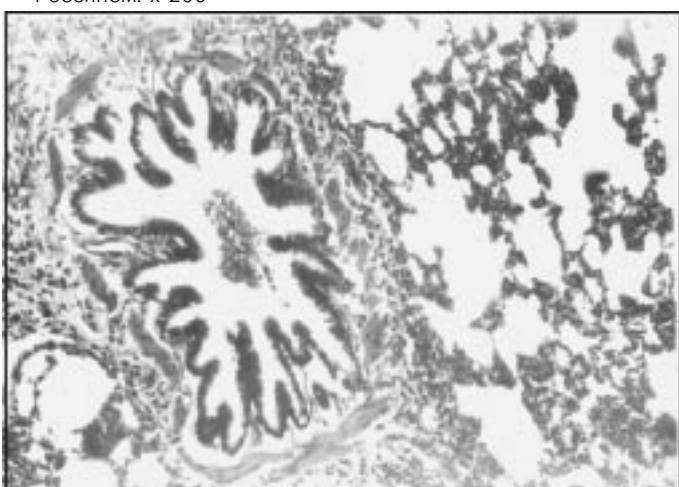


Фото 7. Легеня щура з експериментальним бронхіолітом, лікована "Бронхікумом". Помірне потовщення міжальвеолярних перетинок. Нормалізація епітеліального вистилання бронха, центральне розміщення секрету. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 160$

шився вміст глікопротеїдів та гліказаміногліканів; цитоплазма бокалоподібних клітин цілком заповнена ШІК-позитивним секретом, розтягнута. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном не виявило наявності колагенових волокон у осередках ателектазу. У щурів, яким у лікувально-профілактичному режимі вводили "Бронхофіт", на гістозрізах тканини легень осередкові запалювальні зміни були значно послаблені. Були практично відсутніми ознаки альвеоліту та бронхоспазму (фото 5). В епітеліальному вимощенні бронхів бокалоподібні клітини були, як правило, у стадії віddавання секрету. Сам секрет мав світле забарвлення і розміщався у просвіті, а не вздовж стінок (фото 6). Вираженість гіперплазії епітелію, десквамативні процеси у ньому помітно знижені. Більша частина клітин зберігала вій. Виражено знижена лімфоцитарна перибронхіальна реакція. Були відсутні явища пан- та перибронхіту. Перива- скуючно збережена помірна клітинна інфільтрація з достатніми домішками еозинофілів. Забарвлення на мукополісахариди показало, що на мікропрепаратах тканини легень щурів цієї групи експерименту достатньо знижена у порівнянні з групою позитивного контролю інтенсивність ШІК-Хейл реакції в епітелії бронхів. Цитоплазма бокалоподібних клітин не так сильно розтягнута ШІК-позитивним секретом. Співвідношення гліказаміногліканів та глікопротеїдів зміщене у бік гліказаміногліканів [1]. Лікувально-профілактичне введення препарату порівняння "Бронхікуму" виявляло аналогічну до препарату "Бронхофіт" дію на стан легеневої тканини та бронхіального епітелію (фото 7).

Таким чином, на основі проведеного гістологічного дослідження можна зробити наступні узагальнення: через 7 днів після одноразового інтрантракеального введення розчину сефадексу у щурів розвиваються явища катарально-го бронхіоліту з вираженим аль-

теративно-ексудативним компонентом, помірний бронхоспазм. При цьому порушується дренажна функція бронхів. Лікувано-профілактичне введення "Бронхофіту" сприяє більш швидкому виведенню секрету, що утворюється, та його розрідженню. У секреті, що виробляється, збільшується частка гліказаміногліканів.

Із даних літератури відомо, що кислі мукополісахариди, в основному сульфатовані мукополісахариди і сіалова кислота, відіграють значну роль у резистентності слизової оболонки бронхів. Збільшення частки гліказаміногліканів у секреті, що виробляється, очевидно, можна оцінити як підвищення резистентності слизової оболонки бронхів. Крім того, виразно просліджується спазмолітич-

на дія "Бронхофіту". Препарат порівняння "Бронхікум" за інтенсивністю дії трохи поступався "Бронхофіту".

#### ВИСНОВКИ

1. Пневмопротекторними дослідженнями доведено, що лікувано-профілактичне застосування "Бронхофіту" у дозі 0,5 та 1,0 мл / кг викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень (на 16% і 34% відповідно). У тварин, яким вводився "Бронхікум" у аналогічних дозах, вага легень зменшилась на 4% та 30%.

2. На моделі бронхіоліту, викликаного сефадексом, доведено, що введення "Бронхофіту" протягом 7 днів викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень.

3. На основі проведеного гістологічного дослідження можна зробити узагальнення, що лікувано-профілактичне введення "Бронхофіту" сприяє більш швидкому виведенню та розрідженню секрету, який утворюється. У секреті, що виробляється, збільшується частка гліказаміногліканів. Виразно просліджується спазмолітична дія "Бронхофіту". Препарат порівняння "Бронхікум" за інтенсивністю дії дещо поступався "Бронхофіту".

4. Результати, отримані під час проведення досліджень, дозволяють розглядати настойку складну "Бронхофіт" як перспективний лікарський засіб для лікування неспецифічних захворювань верхніх дихальних шляхів, трахеї, бронхів та легенів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Ковалев В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: "Пропор"; Вид-во НФАУ, 2000. — С. 188-189.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 520.
4. Меликян Р.Г. //Эксперим. хирургия и анестезиол. — 1966. — №1. — С. 436-439.
5. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Пер. с англ. — М.: "Изд-во Иностранная литература", 1962. — 962 с.
6. Almeyr P. Wound Healing and Skin Physiology. — Berlin: Springer, 1995. — 717 p.
7. Cordova C.A., Siqueira I.R., Netto C.A. et al. //Redox. Rep. — 2002. — №7. — P. 95-102.
8. Engler H., Szelenyi I. //J. Pharmacol. Meth. — 1984. — Vol. 11. — P. 151-157.
9. Hachiya A., Ohuchi A., Kitahara T., Takema Y. //Biol. Pharm. Bull. — 2002. — Feb. — Vol. 25. — P. 229-234.
10. Kalvatchev Z., Walder R., Garzaro D. //Biomed. Pharmacother. — 1997. — №51. — P. 176-180.
11. Kollstrom L., Brattsand R.R., Lovgren V. et al. //Agents Actions. — 1985. — Vol. 17. — P. 355-357.
12. Laycock S.M., Smith W., Spicer B.A. //Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1986. — Vol. 81. — P. 363-367.
13. Nosalova G., Strapkova A., Kardosova A. et al. //Pharmazie. — 1992. — Mar. — Vol. 47. — P. 224-226.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 758-67-61.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.11.2006 р.

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ У ЗДОРОВИХ БІЛИХ ЩУРІВ

**А.А.Гудима, Т.В.Дацко, В.В.Підгірний, І.М.Леськів**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

**Ключові слова:** лансопразол; кларитроміцин; метронідазол; дистрофічні зміни

Вивчений морфологічний стан печінки здорових білих щурів після семиденного введення препаратів, які застосовуються при лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцяталої кишki, в еквівалентних для тварин середніх терапевтичних дозах: лансопразолу —  $5,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , кларитроміцину і метронідазолу — по  $90,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Їх застосування викликає дистрофічні зміни в гепатоцитах здорових лабораторних тварин, сукупність яких наростає під впливом комбінацій препаратів, особливо поєднання всіх трьох. Виникають судинні розлади, порушення часточкової структури, ознаки запалення. Поряд з цим відмічаються й явища регенерації гепатоцитів. Морфологічна картина печінки, яка виникає внаслідок дії комбінацій препаратів по два і три в цілому, вказує на наявність суміші і потенціювання негативного впливу противиразкових препаратів на гепатоцити і націлює на пошук засобів підвищення резистентності печінки до їх несприятливого впливу.

**В**ивченю побічної дії лікарських препаратів у сучасних умовах приділяється все більша увага. Значний інтерес представляє з'ясування несприятливого впливу противиразкових препаратів, застосування яких є досить ефективним і доказово вважається альтернативою хірургічним методам лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцяталої кишki [4].

Відповідно до маастріхтського стандарту [14] розроблені схеми лікування хворих на виразкову хворобу. Вони включають анти-секреторний препарат і 2-3 антибіотики, направлені відповідно на усунення фактора кислотно-пептичної агресії і ерадикацію *Helicobacter pylori* [1, 15, 20].

Серед антибактеріальних засобів добре зарекомендували себе: похідні 5-нітроімідазолу — метронідазол [4, 20] і напівсинтетичний представник групи макролідів — кларитроміцин [8, 9, 13]. Серед блокаторів протонної пом-

пи останнім часом перевагу надають лансопразолу, який порівняно з омепразолом володіє більшою біодоступністю, швидше забезпечує досягнення антисекреторного ефекту [7, 12, 17].

Характерною рисою фармакокінетики усіх зазначених препаратів є їх біотрансформація в печінці цитохром Р-450-асоційованими ферментами [10, 11, 16]. Літературні дані свідчать, що метронідазол з обережністю і у нижчій дозі слід застосовувати при порушеннях функції печінки. У поєднанні з амоксициліном метронідазол у терапевтичній дозі здатен викликати гепатит. Застосування кларитроміцину може супроводжуватися підвищеннем активності амінотрансфераз [3]. Описані випадки розвитку токсично-го ураження печінки на тлі застосування похідних нітроімідазолу по типу гострого холестатичного гепатиту [18].

Метою роботи стало з'ясування впливу препаратів, які вико-

ристовуються для потрійної терапії виразкової хвороби шлунка: лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину, на морфологічний стан печінки здорових лабораторних тварин.

### Матеріали та методи

Експерименти виконані на білих нелінійних щурах-самцях масою 170-180 г. Усі тварини були розділені на 8 груп — по шість тварин у кожній: перша група — контрольна, тваринам другої внутрішньошлунково вводили лансопразол, третьої — кларитроміцин, четвертої — метронідазол, п'ятої — лансопразол і кларитроміцин, шостої — лансопразол і метронідазол, сьомої — кларитроміцин і метронідазол і восьмої — усі три препарати разом. Дози препаратів відповідали середнім терапевтичним дозам при лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцяталої кишki: лансопразолу — 60 мг на добу, кларитроміцину — 1000 мг на добу і метронідазолу — 1000 мг на добу [10, 13]. Зазначені дози передраховувались на еквівалентні дози для білих щурів [5] і станови-

**А.А.Гудима** — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри медицини катастроф і військової медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського

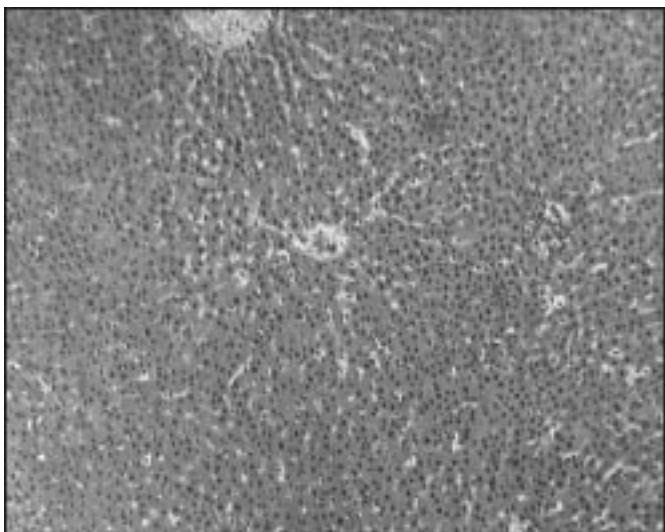


Рис. 1. Гістологічна структура щура після введення лансопразолу.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 280$

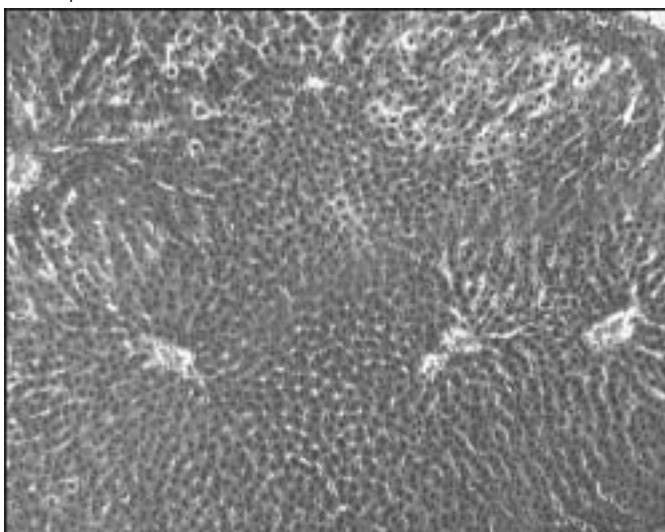


Рис. 2. Гістологічна структура щура після введення кларитроміцину.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 280$



Рис. 3. Гістологічна структура щура після введення метронідазолу.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 280$

ли для лансопразолу —  $5,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , кларитроміцину і метронідазолу — по  $90,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Лансопразол вводили у вигляді желатинової сусpenзії для запобігання руйнування у шлунку. Курс введення склав 7 днів. Використовували лансопразол торгової марки ЛАНЗА (виробник “Дженом”, Індія), метронідазол і кларитроміцин — фірми “Здоров’я” (Україна).

На 8-му добу під тіопенталонатрієвим наркозом у тварин забирали шматочки печінки для гістологічного дослідження. Кусочки тканини фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну з наступною заливкою у парафін. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за якими вивчали структуру печінки в нормі, а також характер і глибину морфологічних змін після застосування досліджуваних противиразкових препаратів [6]. Використовували мікроскоп “ЛОМО Биолам И” і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів.

При вивченні морфологічної організації печінки звертали увагу на зміни паренхіми і основних структурних компонентів.

### **Результати та їх обговорення**

Гістологічно структура печінки тварин контрольної групи представлена часточковою будовою з чітко вираженими балками гепатоцитів, синусоїдами, центральними венами, тріадами.

У щурів 2-ї групи в тканині печінки (рис. 1) спостерігались помірні розлади кровообігу, які проявлялися розширенням і повнокрів'ям центральних вен, синусоїд та незначною білковою дистрофією перипортальних трактів. Часточкова структура була збережена. Периферичні гепатоцити не змінювалися.

При дослідженні 3-ї групи тварин (рис. 2) на окремих ділянках печінки спостерігали білкову дистрофію гепатоцитів, яка приводила до часткової перебудови печінкової тканини, переважно монобулярного типу. Відмічалось розширення центральних вен та синусоїдів.

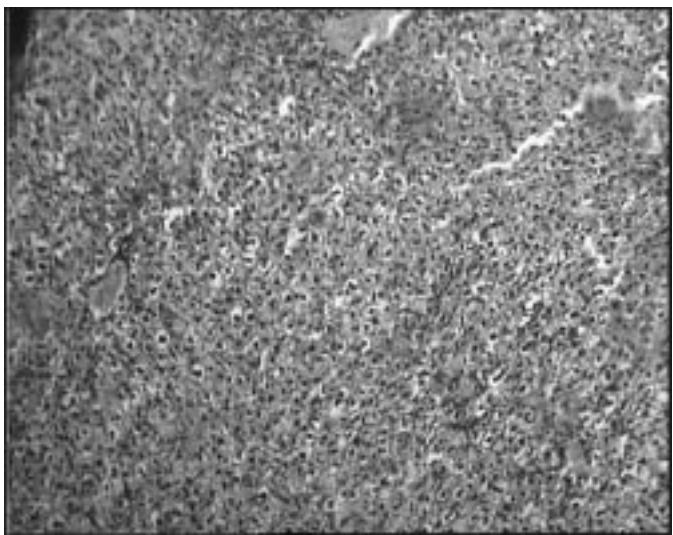


Рис. 4. Гістологічна структура печінки щура після введення ланспразолу і кларитроміцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 280

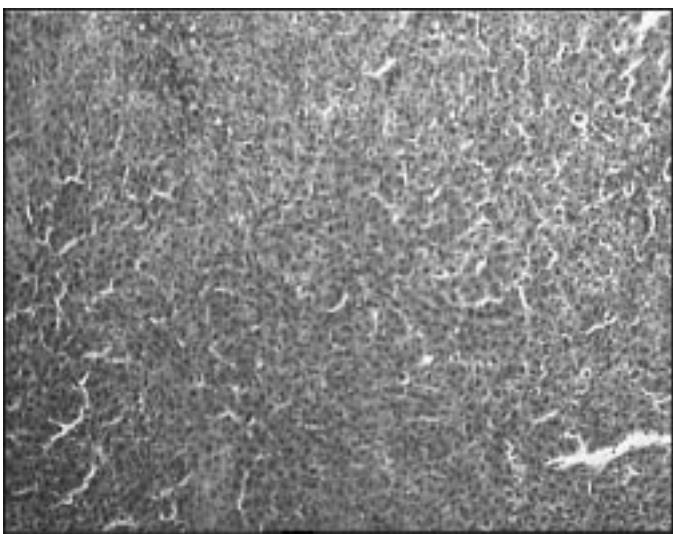


Рис. 5. Гістологічна структура печінки щура після введення ланспразолу і метронідазолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 280

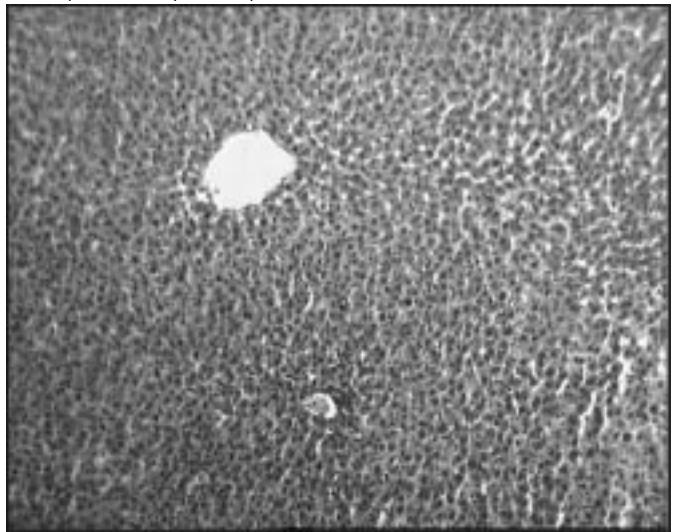


Рис. 6. Гістологічна структура печінки тварини після введення кларитроміцину і метронідазолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 280

При дослідженні структури печінки 4-ї групи спостерігались порушення часточкової структури печінки (рис. 3). Гепатоцити розміщувалися хаотично з добре вираженим поліморфізмом: клітини були різних розмірів, у них відмічався набряк, різної величини ядра, зустрічалися двоядерні та багатоядерні клітини. Часто в клітинах спостерігалися фігури мітозу. Переважала гідропічна та балонна дистрофія гепатоцитів, у різних відділах зустрічалися вогнищеві або зливні некрози гепатоцитів з явищами регенерації навколо них. У цій групі розлади кровообігу не спостерігалися.

При дослідженні структури печінки 5-ої групи тварин (рис. 4) спостерігали часткове порушення балкової структури печінкової часточки, проте центральні вени та синусоїди розширювалися незначно. В поодиноких гепатоцитах перипортальних відділів відмічалися явища некрозу. Паренхіма залишалася збереженою без ознак холестазу.

При дослідженні структури печінки 6-ої групи тварин (рис. 5) спостерігали виражене порушення балкової структури печінкової часточки, центральні вени та синусоїди розширювалися незначно, зустрічалися гепатоцити з ознаками підвищеної регенераторної активності. На окремих ділянках навколо перипортальних трактів відмічалося накопичення зірчастих ретикулоендотеліоцитів, лімфоцитів.

При дослідженні печінки 7-ої групи тварин (рис. 6) спостерігали збереження часточкової структури печінки з вираженим розширенням центральних вен та синусоїдів. Окремі гепатоцити — з ознаками коагуляційного некрозу, особливо в центролобулярних відділах. Периферійні гепатоцити з великими гіперхромними ядрами, що свідчить про підвищення регенераторної активності останніх.

При дослідженні 8-ої групи тварин (рис. 7) гістологічно в окремих гепатоцитах спостерігали жовчні пігменти, ознаки некрозу та ацидофільні тільця. Навколо жовчних протоків відмічено ділянки

Таблиця

**Порівняльні зміни структури печінки під впливом лансопразолу,  
кларитроміцину і метронідазолу**

Препа- рати та їх ком- бінації	Порушен- ня часточ- кової структурі	Розши- рення централь- ної вени	Лімфогістіо- цитарна ін- фільтрація перипор- тальних трактів	Розши- рення сину- соїдів	Стан центроло- булярних гепатоцитів		Стан гепатоцитів периферійної частини часточки		Ознаки регенерації		Стан жовчних капілярів	
					дистро- фічні зміни	некрози	дистро- фічні зміни	некрози	центроло- булярн- а	перифе- рійна	розши- рені	звичайні
Л	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+
К	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+
М	+++	+	-	+	+++	+	+++	+	-	+	-	+
Л+К	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+
Л+М	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+
К+М	+	+++	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Л+К+М	+	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	-

Примітки:

- 1) “+” — наявна ознака;
- 2) “++” — помірно виражена ознака;
- 3) “+++” — виражена ознака;
- 4) “-” — відсутня ознака.

розмноження печінкових клітин. Жовчні протоки розширені, що підсилює набряк і розволокнення порталів трактів, а також проліферацію фіробластів навколо них.

В окремих полях зору спостерігався запальний інфільтрат із мононуклеарних клітин, гістіоцитів та нейтрофільних лейкоцитів. У крайових зонах порталів — помірна проліферація дрібних жовчних протоків, що свідчить про центролобулярний холестаз.

Наведені у таблиці формалізовані дані порівняльного впливу на структуру печінки досліджуваних препаратів свідчать про те, що застосування лансопразолу, кларитроміцину та метронідазолу викликають дистрофічні зміни в гепатоцитах, сукупність яких нарощає під впливом комбінацій препаратів, особливо поєднання всіх трьох. Виникають судинні розлади, порушення часточкової структури, ознаки запалення. Поряд з цим відмічаються також явища регенерації гепатоцитів.

Морфологічна картина печінки, яка виникає внаслідок дії комбінацій препаратів по два і три, в цілому вказує на наявність сумарії і потенціювання їх негативного впливу на печінку. Разом з тим, особливості дії метронідазолу, на тлі якого за окремими показниками морфологічного стану печінки відмічається глибше ураження, ніж після комбінації з іншими препаратами, вказує, ймовірно, на особливості його метаболізму в мікросомальній системі гепатоцитів. Йому властиве пригнічення ізоферментів мікросомального окиснення, зокрема CYP 3A4, який метаболізує до 50% ксенобіотиків, зокрема кларитроміцину [2]. Отже, на тлі метронідазолу збільшується період напіввиведення ендо- і екзогенних метаболітів. У свою чергу, після поєднання метронідазолу з іншими противіразковими препаратами, ймовірно, посилюється його метаболізм, і менш вираженими стають структурні порушення печінки, які виникають при введенні його самого.

Отримана морфологічна картина печінки після експериментального застосування лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину дозволяє теоретично обґрунтувати низку випадків побіч-

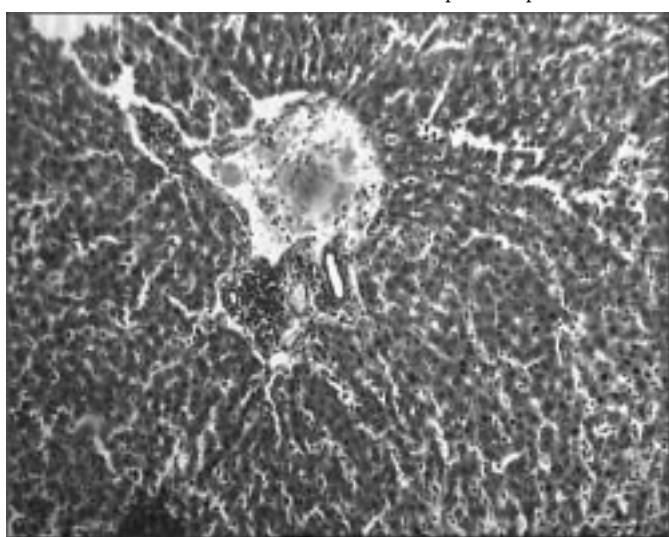


Рис. 7. Гістологічна структура печінки щура після введення лансопразолу, кларитроміцину та метронідазолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 280

ної дії антихелікобактерної терапії в клініці і націлює на необхідність пошуку засобів підвищення резистентності печінки до їх впливу.

#### ВИСНОВКИ

1. Семиденне застосування ланцопразолу в добовій дозі  $5,4 \text{ мг} \cdot \text{kg}^{-1}$ , кларитроміцину та метронідазолу в добових дозах по  $90,7 \text{ мг} \cdot \text{kg}^{-1}$  у білих щурів викликає дистрофіч-

ні зміни в гепатоцитах, сукупність яких нарощає під впливом комбінацій препаратів, особливо поєднання всіх трьох. Виникають судинні розлади, порушення часточкової структури, ознаки запалення. Поряд з цим відмічаються також явища регенерації гепатоцитів.

2. Морфологічна картина печінки, яка виникає внаслідок дії

комбінацій препаратів по два і три, в цілому вказує на наявність сумарної і потенціювання їх негативного впливу на гепатоцити.

3. Отримані закономірності по-рушень морфологічного стану печінки після застосування противіразкових препаратів націлюють на пошук засобів підвищення резистентності гепатоцитів до їх неприятливого впливу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В., Рудъ М.В. //Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2004. — №1. — С. 145-148.
2. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): Аналит. обзор (Ч. 3) //http://www.cardiosite.ru/clinical-lecture/article.asp?pr=1&id=1751/
3. Передерій В.Г., Ткач С.М., Швець О.В., Кляритська І.Л. //Фармакол. вісник. — 1999. — №5. — С. 66-68.
4. Передерій В.Г., Ткач С.М., Швець О.В., Кляритська І.Л. //Фармакол. вісник. — 1999. — №5. — С. 38-43.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности //Докл. Акад. наук СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
6. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. — Смоленск: САУ, 2000. — 476 с.
7. Харченко Н., Крюкова О. //Клінічна фармакол. — 2002. — №8. — С. 23-28.
8. Azuma T., Ito S., Suto H. et al. //Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 216-222.
9. Blondeau J.M., DeCarolis E., Metzler K.L., Hansen G.T. //Expert. Opin. Investig. Drugs. — 2002. — Vol. 11, №2. — P. 189-215.
10. Chainuvati S., Nafziger A.N., Leeder J.S. et al. //Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 74, №5. — P. 437-447.
11. Desta Z., Zhao X., Shin I.O., Flockhart D.A. //Clin. Pharmacokinet. — 2002. — Vol. 41. — P. 913-958.
12. Gunasekaran T., Gupta S., Gremse D. et al. //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 35, Suppl 4. — S. 327-335.
13. Leung W.K., Graham D.Y. //Expert. Opin. Pharmacother. — 2000. — Vol. 1, №3. — P. 507-514.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. //Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 167-180.
15. McLoughlin R.M., O'Morain C.A., O'Connor H.J. //Fundam. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 19, №4. — P. 421-427.
16. Miki I., Aoyama N., Sakai T. et al. //Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 15. — P. 27-33.
17. Shimizu T., Kameoka N., Iki H. et al. //Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). — 2003. — Vol. 51, №9. — P. 1029-1035.
18. Tabak F., Ozaras R., Erzin Y. et al. //Liver Int. — 2003. — T. 23, №5. — P. 351-354.
19. Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 1457-1465.
20. Wheeldon T.U., Granstrom M., Hoang T.T. et al. //Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19, №12. — P. 1315-1321.

Адреса для листування: 46000, м. Тернопіль,  
Майдан Волі, 1. Тел. (0352) 43-11-33.  
Тернопільський державний медичний  
університет ім. І.Я.Горбачевського

Надійшла до редакції 13.11.2006 р.

## ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ “АЛЬТАН” І “ЕЛГАЦИН” НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

**Л.В. Яковлєва, І.В. Карбушева**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** старіння; елаготаніни; міокард; печінка; антиоксидантна система

*Наведені результати вивчення впливу поліфенольних препаратів “Альтан” і “Елгацин”, отриманих із суплідь вільхи клейкої і сірої вченими НФаУ, на активність процесів перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи здорових щурів різного віку. Встановлено, що процес природного старіння печінки і міокарда супроводжується порушенням рівноваги перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС). Співставлення виразності вказаних вікових порушень у печінці та міокарді старих 24-місячних тварин показало більш глибокі зміни у міокарді, що підтверджує дані про різні темпи старіння у різних органах. Альтан і елгацин нормалізували порушену з віком рівновагу ПОЛ/АОС у печінці і міокарді відповідно, що характеризувалось активацією системи антиоксидантного захисту. Отримані результати свідчать про геропротекторні властивості елаготанінівмісних засобів альтану і елгацину та переконують у перспективності проведення подальших досліджень з метою створення на їх основі геропротекторних препаратів.*

Демографічна ситуація, яка склалася в Україні та у всьому світі, характеризується прискореним темпом старіння населення. За останні 30 років кількість осіб, старших за 60 років, збільшилась з 11 % до 20,5 % [2]. Категорія людей похилого віку характеризується підвищеним рівнем серцево-судинної патології, хвороб нервової, кістково-м'язової систем та органів травлення переважно хронічного характеру з атипівим перебігом і тривалим періодом одужання. Крім того, для похилих пацієнтів характерною є множинність патології. Середня кількість захворювань (основне і супутні) на одного хворого похилого віку складає 5,2 [2]. Таким чином, пацієнти похилого віку більше, ніж інші потребують медичної допомоги і соціального забезпечення, що призводить до підвищення витрат держави на охорону здоров'я. У зв'язку з цим актуальним є проведення науково-

вих розробок, спрямованих на дослідження механізмів старіння з метою пошуку геропротекторів — засобів, які здатні гальмувати вікові зміни організму і подовжувати тривалість життя.

Серед існуючих теорій старіння однією з найбільш досліджених є вільнорадикальна теорія, згідно з якою причиною вікових уражень клітин є вільні радикали [11, 12, 14, 18]. З точки зору цієї теорії перспективним є пошук геропротекторів серед речовин з антиоксидантними властивостями.

Об'єктами наших досліджень обрані поліфенольні препарати “Альтан” і “Елгацин”, отримані з суплідь вільхи клейкої і сірої вченими НФаУ разом зі співробітниками Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу. Альтан та елгацин — представники дубильних речовин гідролізуємої групи, що розрізняються між собою структурою елаготанінів. Альтан — похідний елаготанінів димерної струк-

тури. Елгацин містить аглікони елаготанінів — елагову і валонієву кислоти, а також продукти їх взаємодії. У доклінічних дослідженнях, проведених на базі ЦНДЛ НФаУ, в умовах *in vitro* та *in vivo* встановлені виразні антиоксидантні властивості альтану і елгацину. Вказане обумовило доцільність вивчення їх геропротекторної дії, що стало метою даної роботи.

За сучасними уявленнями старіння — закономірний руйнівний процес, що проходить на різних рівнях: молекулярному, клітинному, тканинному, органному, цілого організму. При цьому у різних органах вікові зміни відбуваються з різною швидкістю [9, 13, 16, 17]. У зв'язку з цим представляло інтерес дослідження активності перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у печінці та міокарді здорових щурів різного віку, а також впливу на них альтану та елгацину.

Завдяки неспецифічному механізму дії обидва препарати у доклінічних дослідженнях проявили як гепато-, так і кардіопротек-

**Л.В. Яковлєва** — доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

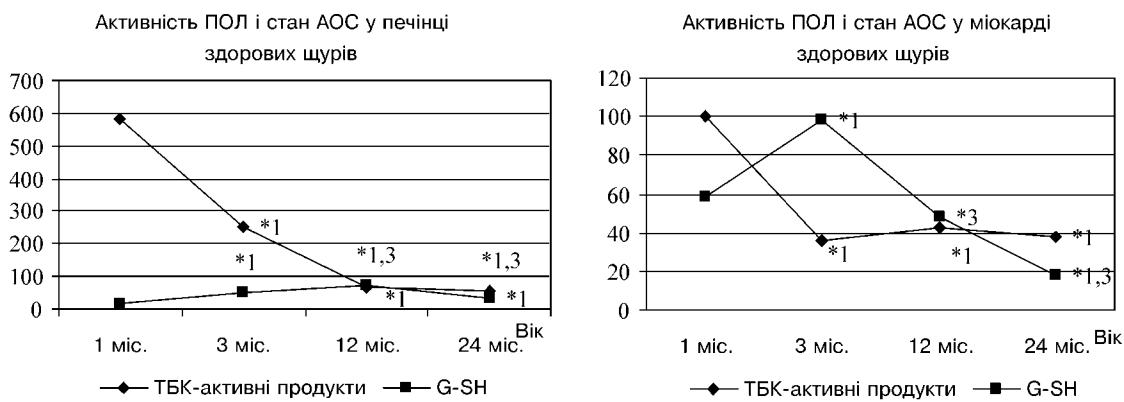


Рис. 1. Вікова динаміка процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у печінці та міокарді здорових щурів різного віку,  $n = 10$

Примітки:

1) \* 1 — відхилення вірогідне по відношенню до 1-місячних тварин,  $p \leq 0,05$ ;

2) \* 3 — відхилення вірогідне по відношенню до 3-місячних тварин,  $p \leq 0,05$ ;

3) \* 12 — відхилення вірогідне по відношенню до 12-місячних тварин,  $p \leq 0,05$ .

торну дію на тваринах репродуктивного віку. Разом з тим порівняння ефективності алътану і елгацину дозволило виявити більш виражену гепатопротекторну дію для алътану і кардіопротекторну — для елгацину [6]. У зв'язку з цим у завдання дослідження входило вивчення впливу алътану на активність ПОЛ і стан АОС у печінці, елгацину — у міокарді щурів різного віку.

### Матеріали та методи

У досліді використовували 280 білих безпородних щурів самців різного віку. Вибір вікових періодів тварин для дослідження проводили з урахуванням їх співвідношення з віком людини [4]: статевонезрілий вік (0,5-1,5 міс.) — 4-7 років; пубертатний (2,5-4 міс.) — 14-17 років; репродуктивний (5-7 міс.) — 20-24 років; зрілий ранній (10-15 міс.) — 31-43 роки; зрілий пізній (16-20 міс.) — 45-55 років; старий (21-26 міс.) — 56 і більше років.

Відповідно до наведених даних використовували щурів наступних вікових груп: статевонезрілі (1,5 міс.), пубертатного віку (3 міс.), зрілого віку (12 міс.) і старі (24 міс.). Кожна вікова група включала 3 підгрупи по 10 тварин у кожній: 1-а — інтактні тварини; 2-а — щури, які протягом 1-го місяця отримували елгацин у дозі 1 мг/кг; 3-я — щури, які протягом 1-го місяця отриму-

вали алътан у дозі 1 мг/кг. Доза елгацину і алътану встановлена у доклінічних дослідженнях як найбільш ефективна за антиоксидантною дією [6].

Препарати вводили внутрішньошлунково кожного дня у вигляді водної суспензії натще. Активність ПОЛ у гомогенаті печінки і міокарда оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів, стан АОС — за рівнем відновленого глутатіону (G-SH) [1]. Статистичну обробку результатів проведених досліджень проводили за допомогою параметричного коефіцієнта Стьюдента ( $t$ ).

### Результати та їх обговорення

Серед інтактних тварин досліджених вікових груп найбільшу активність процесів ПОЛ відмічали у печінці та міокарді статевонезрілих щурів (1,5 міс.), що можна пояснити високою активністю метаболічних процесів, пов'язаною з активним ростом і оновленням клітин у дитячому віці (рис. 1). На сьогодні доведена важлива регуляторна функція вільних радикалів у багатьох фізіологічних процесах, перш за все, у процесах катаболізму старих молекул і синтезу нових. За участю вільних радикалів відбувається окиснення ліпідів та білків, що полегшує дію ферментів деградації — фосфоліпаз і протеаз. З іншого боку, активні форми кисню бе-

рутуть участь у постійному синтезі нових молекул, зокрема, лейкотрієнів, тромбоксанів, простагландинів [5]. Таким чином, беручи участь у катаболізмі та синтезі, вільні радикали сприяють адаптації клітин до нових умов середовища.

В інших вікових групах активність ПОЛ як у печінці, так і у міокарді була достовірно нижчою, ніж у статевонезрілих тварин.

При цьому динаміка активності ПОЛ у печінці і міокарді дещо відрізнялась. У печінці щурів пубертатного віку (3 міс.) базальний рівень активності ПОЛ достовірно знижувався по відношенню до 1,5-міс. тварин. Пубертатний вік характеризується перебудовою ендокринної, нервової та інших систем регуляції, а також активним дозріванням репродуктивної системи. Очевидно, зниження активності ПОЛ у пубертатному віці можна пояснити регуляторною функцією статевих гормонів, для яких встановлені антиоксидантні властивості [3, 10]. У зрілих і старих інтактних щурів (12 і 24 міс.) рівень ТБК-активних продуктів у печінці був достовірно нижчий, ніж у статевонезрілих і пубертатного віку (1,5 і 3 міс.) тварин, що свідчить про стабілізацію інтенсивності обмінних процесів у печінці з віком.

У міокарді інтактних щурів пубертатного віку також спостерігали зниження інтенсивності ПОЛ

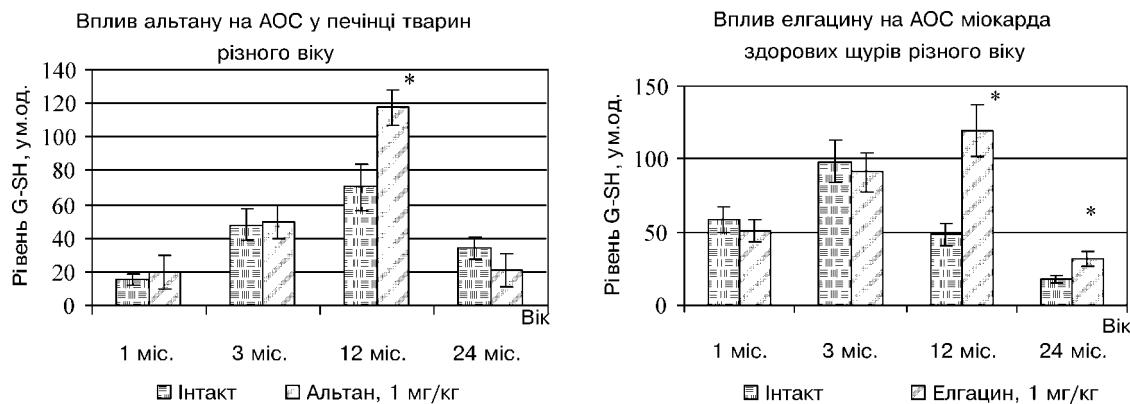


Рис. 2. Вплив альтану та елгацину на активність перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи здорових щурів різного віку,  $n = 10$

Примітка: \* — відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю,  $p \leq 0,05$

по відношенню до статевонезрілих (рис. 1). Однак, на відміну від печінки, у міокарді такий рівень ПОЛ зберігався до 24-х місяців. Це можна пояснити тим, що старіння міокарда характеризується більш вираженою активністю обмінних процесів у порівнянні з печінкою.

Паралельно спостерігалась вікова динаміка стану АОС. У печінці та міокарді інтактних тварин на тлі високої активності процесів ПОЛ спостерігали зниження рівня G-SH, пов'язане з недостатнім розвитком ферментативних білоксинтетичних систем печінки і високим рівнем споживання G-SH. При переході тварин у пубертатний період розвитку відбувається підвищення вмісту G-SH як у печінці, так і у міокарді.

При старінні динаміка стану АОС у печінці і міокарді відрізняється. У печінці 12-ти і 24-місячних щурів рівень G-SH знижувався у порівнянні з 3-місячними щурами, однак він залишався на достовірно вищому рівні, ніж у статевонезрілих тварин. У міокарді 12-ти і 24-місячних щурів, навпаки, відбувалось достовірне зниження рівня G-SH у порівнянні зі статевонезрілими тваринами. Це характеризує більш високий рівень споживання глутатіону міокардом внаслідок підвищеної інтенсивності обмінних процесів, а також зниження надійності АОС з віком.

Таким чином, старіння міокарда характеризується більш вираженим дисбалансом системи ПОЛ / АОС

у порівнянні з печінкою. Отримані дані підтверджують той факт, що темпи старіння різних органів відрізняються. Це, у свою чергу, обумовлює частоту розвитку вікових захворювань, серед яких хвороби серцево-судинної системи займають провідне місце [19].

Більш виражені вікові зміни у міокарді порівняно з печінкою були встановлені нами також раніше при вивчені морфоструктури органів, що характеризувалось підвищеним колагеноутворенням у міокарді здорових 24-місячних щурів [9].

Введення здоровим тваринам різного віку альтану та елгацину в дозі 1 мг/кг протягом 1-го місяця достовірно не впливало на активність ПОЛ у печінці та міокарді (рис. 2).

Разом з цим відмічали виражені зміни стану АОС тварин. У вікових періодах, коли адаптаційні можливості збережені на нормальному фізіологічному рівні (1,5 і 3 міс.), альтан і елгацин не впливали на вміст глутатіону у печінці та міокарді відповідно. Тільки у зрілому віці (12 міс.) обидва препарати достовірно підвищували рівень G-SH порівняно з інтактними тваринами, оскільки у даний період відбувається різке зниження регуляторних процесів. Даний ефект альтану та елгацину можна розглядати як підвищення резистентності організму шляхом активації системи антиоксидантного захисту.

Як показали наші дослідження, альтан не впливав на стан АОС у печінці старих 24-місячних

тварин, що можна пояснити виснаженням систем регуляції. Очевидно, для впливу альтану на печінку старих щурів необхідно застосовувати препарат з більш раннього віку, а саме, починаючи з періоду, який відповідає початку розвитку вікових змін, що було підтверджено у нашому досліді на 12-ти місячних щурах. Це твердження співпадає з думкою інших авторів про пряму кореляцію між геропротекторними властивостями антиоксидантів і часом початку їх застосування [8].

На відміну від альтану елгацин достовірно підвищував вміст G-SH у міокарді старих 24-місячних щурів. Це можна пояснити як більш вираженим пригніченням системи глутатіону в міокарді старих інтактних тварин у порівнянні з печінкою, так і з більш високими антиоксидантними властивостями елгацину у порівнянні з альтаном, що було встановлено раніше [6].

Таким чином, вплив альтану та елгацину на активність ПОЛ і АОС у печінці та міокарді щурів різних вікових груп можна охарактеризувати як модулюючий та такий, що спрямований на усунення вікових змін співвідношення ПОЛ / АОС.

Отримані результати свідчать про геропротекторні властивості елаготаніновмісних лікарських засобів альтану і елгацину та переважно у перспективності проведення подальших досліджень з метою створення на їх основі геропротекторних препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд.* — С.Пб.: ИКФ Фолиант, 2000. — 104 с.
2. Безруков В.В., Вержиковська Н.В., Чайковська В.В. //Журн. АМН України. — 2002. — Т. 6, №1. — С. 93-106.
3. Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Мадієвська Н.М. *Біологічна хімія: Підруч.* / За ред. Л.М.Вороніної. — Х.: Основа; Вид-во НФАУ, 2000. — 608 с.
4. Гуськова Т.А. *Токсикология лекарственных средств.* — М.: Издательский дом Русский врач, 2003. — 154 с.
5. Сазонтова Т.Г. //Hypoxia Medical J. — 2002. — №1-2. — С. 2-9.
6. Сахарова Т.С. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №1. — С. 64-67.
7. Яковлєва Л.В., Карбушева І.В. //Фармаком. — 2004. — №3. — С. 36-41.
8. Book review: *Proceeding of the International Symposium on Natural Antioxidants. Molecular Mechanism and Health effects, Beijing, June 20-24. — 1995 //Free radic. Biol. And Medic.* — 1997. — Vol. 22, №4. — P. 744.
9. Cutler R.G. *Evolutionary biology of aging and longevity in mammalian species. Aging and cell function.* — New York and London: Plenum Press, 1984. — P. 1-147.
10. Halliwell B. //Pathol. Biol. — 1996. — Vol. 44, №1. — P. 6-13.
11. Harman D. //J. Gerontol. — 1956. — Vol. 11. — P. 298-300.
12. Harman D. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 717. — P. 1-15.
13. Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. //Free Radical Biol. Med. — 1997. — Vol. 22. — P. 4159-4164.
14. Massie H.R., Williams T.R. //Exp. Gerontol. — 1979. — Vol. 14. — P. 109-115.
15. Massie H.R., Williams T.R. //Gerontology. — 1980. — Vol. 26. — P. 16-25.
16. Papa S., Skulachev V.P. //Molec. Cell. Biochem. — 1997. — Vol. 174. — P. 305-319.
17. Sohal R.S., Brunk U.T. *Lipofuscin and Geroid Pigments / Ed. E.A.Porta.* — N. Y.: Plenum Press, 1989. — P. 17-26.
18. Sohal R.S., Weindruch R. //Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 59-63.
19. Voitenko V.P. //Z. Gerontol. — 1985. — Vol. 18. — P. 48-51.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.07.2006 р.

# ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ ОЖИНИ СИЗОЇ

**Л.В.Лук'янова, В.А.Волковой**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** ожина сиза; гемостатична дія; плазмін; плазміноген

Практична медицина відчуває певний дефіцит фармакологічних засобів, які активно впливають на систему зсідання крові. Пошук біологічно активних сполук рослинного походження становить науковий та практичний інтерес через те, що цим сполукам притаманний широкий спектр фармакологічної дії та низька токсичність. У зв'язку з цим пошук і подальше фармакологічне вивчення лікарських засобів рослинного походження є перспективним. У результаті дослідження було встановлено, що механізм антифібринолітичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої має антиферментний характер: блокуючи у дослідах *in vitro* активатори профібринолізину (плазміногену) — стрептокіназу та урокіназу — та пригнічуючи дію фібринолізину (плазміну), препарат чинить специфічну кровоспинну дію. Одночасно спостерігали тенденцію до зниження початкових фаз коагуляції. Сухий екстракт з пагонів ожини сизої сповільнює фібринолітичну активність крові інтактних тварин при порушенні фібринолізу, спричиненому прямою і непрямою активацією плазміногену.

Практична медицина відчуває певний дефіцит фармакологічних засобів, які активно впливають на систему зсідання крові. Виникає безліч нових проблем при зупинці капіляро-паренхіматозних кровотеч, незважаючи на широкий вибір гемостатичних препаратів [2, 5, 8]. З існуючих препаратів коагулотропної дії найбільш ефективними є фармакологічні речовини тваринного походження (фактори зсідання крові, фібриноген та ін.). Висока вартість сировини створює певні труднощі для адекватного задоволення потреб охорони здоров'я. Обмежено вибір як гемостатичних, так і антифібринолітичних препаратів. За даними вітчизняної літератури [7, 9] з-поміж синтетичних антифібринолітичних препаратів для зупинки капіляро-паренхіматозних кровотеч найчастіше використовується лише ε-амінокапронова кислота. Все це зумовлює необхідність подальшого пошуку нових гемостатиків, що дозволить поліпшити якість лікування завдяки впливу на різні етапи зсідання крові.

**Л.В.Лук'янова** — аспірант кафедри фізіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Пошук біологічно активних сполук рослинного походження становить науковий та практичний інтерес через те, що цим сполукам притаманний широкий спектр фармакологічної дії та низька токсичність. У зв'язку з цим пошук і подальше фармакологічне вивчення лікарських засобів рослинного походження, на нашу думку, є перспективним. У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі фармакогнозії під керівництвом проф. Ковальова В.М. було розроблено сухий екстракт з пагонів ожини сизої, що має гемостатичну дію. Ожина сиза (*Rubus ceasius*) родини розоцвітих (*Rosaceae*) — відома дикоросла і культурна плодово-ягідна рослина, досить поширена в Україні. Багатий хімічний склад робить ожину цінним лікувально-профілактичним засобом [3, 9, 17, 20]. Раніше було встановлено, що саме він впливає на фібринолітичну активність крові як ії інгібітор, аналогічний дії ε-амінокапронової кислоти.

Метою нашої роботи було вивчення механізму антифібринолі-

тичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої.

## Матеріали та методи

Вивчення механізму антифібринолітичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої проводили на 8 кролях-самцях масою 2,3–2,6 кг. З даних літератури відомо про різноспрямовану дію інгібіторів фібринолізу, які можна поділити на антиактиватори, що перешкоджають процесу активації плазміногену, тобто утворенню активного протеолітичного ферменту, та антиплазміни, які блокують протеолітичну дію плазміну відносно фібриногену та інших білків [10, 14, 19]. У зв'язку з цим ми модулювали порушення фібринолізу введенням прямого і непрямого активаторів фібринолізу — урокінази та стрептокінази *in vitro*.

Результати впливу сухого екстракту з пагонів ожини сизої на фібриноліз, який був ферментативно активований, реєстрували методом тромбоеластографії, що дозволяє графічно записувати процес зсідання в цілому — від появи перших ниток фібрину до кінцевої фази (фібринолізу) [1, 12, 13]. Принцип дії тромбоеластографа ґрунтуються на вимірюван-

Таблиця

**Результати тромбоеластографічних досліджень антифібринолітичної активності сухого екстракту з пагонів ожини сизої і  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти,  $x \pm S$**

№ серії	Умови досліду	Показники тромбоеластограм				Фібриноген, мг
		R, мл	MA, мл	L, мл	індекс інгібіції, відн. од.	
1	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл вероналового буфера; 0,1 мл 1,29%-го розчину хлориду кальцію (інтактний контроль)	48,4 $\pm$ 3,40	53,6 $\pm$ 1,2	Не визна- чається	-	1,90 $\pm$ 0,10
2	0,2 мл цитратної крові; 0,5 мл розчину сухого екстракту з пагонів ожини сизої; 0,1 мл розчину хлориду кальцію (контроль із сухим екстрактом із пагонів ожини сизої)	20,6 $\pm$ 1,40*	64,2 $\pm$ 1,5*	Не визна- чається	-	2,00 $\pm$ 0,07
3	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл розчину $\epsilon$ -АКК; 0,5 мл розчину хлориду кальцію (контроль із $\epsilon$ -амінокапроновою кислотою)	15,6 $\pm$ 1,00*	75,2 $\pm$ 0,9*	Не визна- чається	-	2,10 $\pm$ 0,05
4	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл розчину стрептокінази; 0,1 мл розчину хлориду кальцію (стрептокіназний контроль)	69,80 $\pm$ 3,70	20,4 $\pm$ 1,20	387,5 $\pm$ 2,30	-	-
5	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл розчину урокінази; 0,1 мл розчину хлориду кальцію (урокіназний контроль)	70,8 $\pm$ 4,90	19,6 $\pm$ 0,70	293,9 $\pm$ 4,80	-	-
6	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину стрептокінази; 0,1 мл розчину сухого екстракту з пагонів ожини сизої; 0,1 мл розчину хлориду кальцію	51,4 $\pm$ 3,4**	55,4 $\pm$ 0,9**	Не визна- чається	10	2,0 $\pm$ 0,10
7	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину стрептокінази; 0,1 мл розчину $\epsilon$ -АКК; 0,1 мл розчину хлориду кальцію	38,8 $\pm$ 2,9**	58,6 $\pm$ 1,05**	Не визна- чається	10	2,00 $\pm$ 0,03
8	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину урокінази; 0,1 мл розчину сухого екстракту ожини сизої	19,8 $\pm$ 4,7**	32,4 $\pm$ 0,52**	Не визна- чається	10	2,00 $\pm$ 0,05
9	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину урокінази; 0,1 мл розчину $\epsilon$ -АКК	20,4 $\pm$ 3,8**	40,8 $\pm$ 0,7**	Не визна- чається	10	2,00 $\pm$ 0,03

Примітки:

- 1) n = 8 — кількість тварин у кожній групі;
- 2) \* — Р<0,05 порівняно з інтактним контролем;
- 3) \*\* — Р<0,05 порівняно з контролем зі стрептокіназою та урокіназою.

ні в'язкості крові, що змінюється в процесі зсідання. Для реєстрації коливань використовують фотосвітловий запис.

Враховуючи односпрямованість дії, для порівняння використовували  $\epsilon$ -амінокапронову кислоту ( $\epsilon$ -АКК) ("Кислота амінокапронова", р-н д/і 5%, фл., 100 мл, "Біолік" (Харків)). Встановлено, що кількість сухого екстракту з пагонів ожини сизої в 0,1 мл крові при його введенні тваринам ефективною дозою є 0,005 мг, а доза  $\epsilon$ -АКК в аналогічному об'ємі

крові — 0,01 мг, які розраховували за допомогою методу однокамерної моделі та даних фармакокінетики про максимальну концентрацію нового препарату та  $\epsilon$ -АКК у крові [1].

Для порівняльної характеристики отриманих результатів по-передньо були зняті п'ять тромбоеластографічних контролів: 1-й — інтактний; 2-й — стрептокіназний; 3-й — урокіназний; 4-й — із сухим екстрактом з пагонів ожини сизої; 5-й — із препаратом порівняння.

Для отримання інтактного контролю в прогрітому при 37°C кювету поміщали 0,2 мл цитратної крові, 0,05 мл вероналового буфера (рН=7,4) і 0,1 мл 1,29%-го розчину хлориду кальцію та реєстрували нормограму. Для активації фібринолізу використовували робочі розчини стрептокінази та урокінази, які викликають лізис фібринового згустка протягом 40 і 30 хв відповідно. При тромбоеластографічній реєстрації процесу зсідання контрольної суміші, яка містила 0,2 мл цитратної крові, 0,05 мл

стрептокінази (урокінази) у веро-наловому буфері, під дією 0,1 мл 1,29%-го розчину хлориду кальцію відбувалася нейтралізація стабілізатора і послідовна активація процесу коагуляції. Під впливом активаторів плазміногену — стрептокінази та урокінази — здійснився процес непрямої (прямої) активації фібринолізу. Активний фермент плазмін, що утворився, протеолітично розщепив фібриновий згусток і фібриноген на розчинні пептиди. При графічному записі внаслідок швидкої дією фібринового згустка, який утворився, реєстрували характерні вкорочені веретеноподібні криві, що свідчить про повне розчинення згустка. Після записування фібриноген і фібрин у кюветі не були встановлені.

Подальшим етапом була графічна реєстрація процесу зсідання суміші, які містять стрептокіназу і сухий екстракт з пагонів ожини сизої, урокіназу і сухий екстракт із пагонів ожини сизої.

При вивчені тромбоеластографічних кривих враховували характер запису і такі показники:

- R — час реакції (відображає швидкість утворення тромбокінази і тромбіну і залежить від активності тромбокінази і характеризує I і II фази процесу зсідання крові);
- MA — максимальна амплітуда тромбоеластограми, яка характеризує щільність, еластичність і величину фібринового згустка, що утворився (залежить від концентрації та повноцінності утворених ниток);
- L — час лізису, за допомогою якого визначають час від моменту появи фібринових ниток до повного їхнього розчинення;
- n = Lo / Lk — індекс інгібіції фібринолізу (відносн. од.) (ха-

рактеризує антифібринолітичну ефективність досліджуваного препарату),

де: Lo — час лізису фібринового згустка суцільної крові при активації фібринолізу за допомогою додавання стрептокінази та урокінази у присутності препарату; Lk — час лізису фібринового згустка суцільної крові при стрептокіназній (урокіназній) активації фібринолізу.

Індекс інгібіції, який складає 1,5 і більше, свідчить про наявність антиактиваторних властивостей досліджуваної речовини; 10 і більше — про повну нейтралізацію фібринолітичної дії стрептокінази (урокінази) [11, 12, 15, 16].

### Результати та їх обговорення

Аналіз даних тромбоеластографічних досліджень, наведений в таблиці, свідчить про те, що в контролі без додавання активаторів фібринолізу сухий екстракт із пагонів ожини сизої і ε-АКК відповідно в 2,3 і 3,1 рази підвищували активність початкових фаз гемокоагуляції. При введенні активаторів фібринолізу ці параметри порівняно з даними контрольної групи свідчили про розвиток фібринолізису: час реакції збільшувався при додаванні до крові стрептокінази в 1,4 рази; урокінази — у 1,5 разів; концентрація і швидкість формування фібринових ниток помітно знижувалися в 2,6 і 2,7 разів відповідно, відмічалося розчинення фібринового згустка, що підтверджує дані літератури відносно фібринолітичної дії стрептокінази та урокінази [3, 18]. При додаванні до цитратної крові суміші стрептокінази і сухого екстракту з пагонів ожини сизої відбувалося повне гальмування процесу

стрептокіназної активації фібринолізу, утворення повноцінного фібринового згустка і збереження динамічних властивостей фібринових ниток, які формуються. Аналогічні результати спостерігалися при додаванні до крові суміші стрептокінази і ε-АКК, що узгоджується з даними літератури про те, що амінокапронова кислота є інгібітором фібринолітичної активності крові [8]. Дослідження з урокіназною активацією фібринолізу свідчили про ту ж спрямованість дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої і препарату порівняння, але з менш вираженим інгібуючим ефектом.

Таким чином, встановлено, що механізм антифібринолітичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої має антиферментний характер: блокуючи у дослідах *in vitro* активатори профібринолізину (плазміногену) стрептокіназу та урокіназу та пригнічуючи дію фібринолізину (плазміну), препарат чинить специфічну кровоспинну дію. Одночасно спостерігали тенденцію до зниження початкових фаз коагуляції.

### ВИСНОВКИ

1. Сухий екстракт із пагонів ожини сизої сповільнює фібринолітичну активність крові інтактних тварин при порушенні фібринолізу, спричиненому прямою і непрямою активацією плазміногену.

2. Механізм антифібринолітичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої носить антиферментний характер, який проявляється у блокуванні активаторів профібринолізину (стрептокінази та урокінази) і пригніченні дії фібринолізину в дослідах *in vitro*, що спричиняє специфічну кровоспинну дію.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 286 с.
2. Беленький В.М. //Воен.-мед. журн. — 1995. — №1. — С. 32-34.
3. Вакулина О.П., Попкова Е.В., Исаченков В.А. //Вопр. мед. химии. — 1988. — Т. 34, вып. 4. — С. 32-36.

4. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. — Львів: ВАТ “Бильбос”, 1999. — 235 с.
5. Виговська Я.І., Руденко В.П., Новак В.Л. Діагностика і лікування спадкових коагулопатій: Метод. рекоменд. — Львів: Укр. центр мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, 1997. — 15 с.
6. Лікарські рослини: Енцикл. довід. / За ред. акад. АН УРСР А.М.Гродзинського. — К.: Голов. ред. УРЕ ім. М.П.Бажана, 1991. — 334 с.
7. Пелькис П.С., Шевченко Л.А., Лозинскис М.Ф. Синтетические ингибиторы фибринолиза. — К.: Наук. думка, 1986. — 170 с.
8. Черних В.П., Березнякова А.І., Бризницька О.А. та ін. //Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, №1. — С. 64-67.
9. Buyng P.Y. //Physiol. Rev. — 1994. — Vol. 74, №1. — P. 139-162.
10. Ferguson L.R. //Mutation Res. — 2001. — №475. — P. 89-111.
11. Hatano T., Yasunara T. //Chem. Pharm. Bull. — 1990. — №38 (5). — P. 1224-1229.
12. Hayes A.W. Principles and Methods of Toxicology. — New-York: Raven Press, 1989. — 899 p.
13. Human blood coagulation, haemostasis and Thrombosis / Ed. R.M.Biggs. — Oxford, 1976. — 738 p.
14. Ingram G.I.H., Brozovic M., Slater N.G.P. Bleeding disorders: Investigation and management. — Oxford: Blackwell, 1982. — 413 p.
15. Livington A.I. //J. Assoc. Anal. Chem. — 1986. — Vol. 69, №6. — P. 1017-1019.
16. Olintscu A., Hristescu S., Roman S. //Arch. Roum. Pathol. Rap. and Microbiol. — 1987. — Vol. 46, №4. — P. 311-319.
17. Porter S.N., Howard G.S., Butler R.N. //Eur. J. of Pharmacology. — 2000. — №397. — P. 1-9.
18. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. //Pharmacology. — 1999. — №5. — P.100.
19. Rodak J., Grygiewski R.J. //Pol. J. Pharmacol. — 1996. — №48 (6). — P. 555-564.
20. Symmington F.W. //Mol. Immunol. — 1984. — №21. — P. 877.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-73.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.10.2006 р.

## ВСТАНОВЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ “РЕКСОД” ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОМУ ДІАБЕТІ

**С.М.Дроговоз, І.П.Бухтіярова, Л.В.Деримедвідь**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** цукровий діабет; антиоксиданти; рекомбінантна супероксиддисмутаза; а-токоферолу ацетат

Наведено експериментальні дані з дослідження ефективності препарату рекомбінантної супероксиддисмутази “Рексоду” при дексаметазоновому діабеті у щурів. Встановлено, що при використанні рексоду спостерігається зменшення інтенсивності процесів вільнопардикального окиснення (за рівнем ТБК-активних продуктів, ДК), покращується активність ферментативного ланцюга антиокисної системи (СОД, каталаза, глутатіон), що сприяє поліпшенню стану вуглеводного обміну. За всіма показниками, що досліджувалися, ефективність препарату рекомбінантної супероксиддисмутази “Рексоду” в 1,2-1,4 рази перевищувала ефективність а-токоферолу ацетату. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження природних антиоксидантів при цукровому діабеті у якості коректорів метаболічних процесів.

За даними ВООЗ, за останні десятиріччя поширеність цукрового діабету (ЦД) зросла в 1,5-2 рази і коливається в середньому від 1,5 до 3-4%, а в розвинутих країнах світу — до 8-10% [4, 5]. На сьогодні у світі налічується близько 180 млн хворих на цукровий діабет (ЦД); за прогнозами у 2010 р. ця цифра сягне 230 млн [12]. На початок 2005 р. в Україні було зареєстровано 969 269 хворих на ЦД, що становить 2043,1 осіб на 100 тис. населення. Проте реальна кількість хворих удвічі-втрічі вища за рахунок невиявлених осіб і прихованіх форм ЦД [6]. То ж його адекватна фармакологічна корекція та попередження ускладнень ЦД є актуальну проблемою фармакотерапії.

Одним із чинників, що відіграють значну роль у розвитку ЦД та його ускладнень, є надмірна активація процесів вільнопардикального окиснення (ВРО). Як відомо, першими у ланцюгу реакцій ВРО є активні форми кисню (АФК)

— супероксиданіон, гідроксильний радикал, пероксид водню. Вони дають початок серії інших радикалів — окиснених галогенів, окисів азоту тощо, які ініціюють ВРО ліпідів з утворенням перекисних радикалів, перекисів та гідроперекисів жирних кислот, які, у свою чергу, розпадаються з появою нових радикалів у ланцюгових реакціях перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1-6]. Як відомо, вільнопардикальний гомеостаз клітин і тканин забезпечується рівновагою між ферментативними і неферментативними системами генерації активних кисневих метаболітів (АКМ) і системами їх знешкодження. Розвиток патологічних станів зазвичай супроводжується виникненням нестійкості в цій рівновазі. Найчастіше простежується дисбаланс між цими системами, який супроводжується зсувом у бік надлишкового генерування вільних радикалів і/або дефіциту антиоксидантів, який прийнято називати

оксидативним стресом (ОС) [4, 6, 10, 12]. Патогенетична роль ОС при ЦД пов’язана з пошкодженням ДНК, ліпідів, білків, порушенням клітинного гомеостазу і накопиченням у клітинах молекул зі зміненою структурою. В основі розвитку ОС при ЦД на фоні підвищення концентрації глюкози є такі механізми, як аутоокиснення глюкози, глікозилування білків з утворенням кінцевих продуктів глікозилування AGEs (advanced glycation end products) і поліоловий цикл. Відомо, що хронічна гіперглікемія призводить до погіршення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну та посилення інсулінорезистентності. Глюкотоксичність реалізується за рахунок підвищення синтезу гексозамінів, діацилгліцеролу, активації протеїнкінази С та продукції вільних радикалів [12]. У свою чергу, вільні радикали порушують дію інсуліну, змінюючи хіміко-фізичний стан плазматичних мембрани та збільшуочи концентрацію внутрішньоклітинного кальцію. Характер рівноваги процесів ПОЛ та антиоксидант-

**С.М.Дроговоз** — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

**Вплив рексаду на розвиток толерантності до вуглеводів у тварин із дексаметазоновим діабетом, ( $M \pm m$ )**

Термін спостереження	Рівень базальної глікемії, ммоль/л			
	інтактний контроль	контрольна патологія (ДМД)	рексад + ДМД	токоферолу ацетат + ДМД
Базальна глікемія	3,24±0,26	3,01±0,26	3,08±0,32	2,72±0,33
15 хв	8,57±0,30	12,93±0,41*	9,57±0,73**	10,2±1,03
45 хв	4,91±0,28	9,8±0,36*	6,9±0,43**	7,9±0,36**
60 хв	2,95±0,17	7,17±0,58*	4,8±0,5**	5,34±0,43**

Примітки:

1) n=7 — кількість тварин у кожній групі;

2) \* — достовірно у відношенні до інтактного контролю, Р<0,05;

3) \*\* — достовірно у відношенні до контрольної патології з ДМД, Р<0,05.

ної системи (АОС) відображає рівень ендогенної інтоксикації в організмі. Проте, коли інтенсивність процесів ПОЛ переважає над здатністю АОС компенсувати вплив надмірної кількості вільних радикалів, як це простежується при різних патологічних станах, зокрема і в разі ЦД, вільні радикали починають взаємодіяти з макромолекулами клітин, пошкоджуючи їх [3, 4, 6, 10, 12-16].

Для запобігання ВРО-обумовлених пошкоджень при ЦД вправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати його розвиток шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню і зменшувати інтенсивність і виразність реакцій ВРО [2-6, 12]. Метою наших досліджень було обґрунтування доцільності застосування препарату рекомбінантної СОД при дексаметазоновому діабеті. Як відомо, триває використання глукокортикоїдів (ГКС) може викликати порушення вуглеводного обміну. Досить часто у медичній практиці виникають стани, які потребують негайного використання ГКС у хворих на ЦД, що викликає необхідність як корекції вуглеводного обміну, так і профілактичних заходів з метою запобігання оксидативного стресу [7, 9]. З цією метою нами проводилось вивчення впливу препарату рекомбінантної СОД на стан глукозного гомеостазу у тварин

з дексаметазоновим цукровим діабетом (ДМД).

### Матеріали та методи

Дексаметазоновий діабет викликали шляхом введення шурам віком 3 міс. підшкірно глукокортикостероїду дексаметазону у дозі 0,125 мг / кг протягом 13 діб [7, 9]. Така модель є аналогом переддіабетичного стану, тобто викликає інтолерантність до глукози, інсулінорезистентність. На всіх етапах дослідження рексад вводили внутрішньом'язово у дозі 0,065 мг / кг (ЕД50 за антиоксидантною активністю). Як препарат порівняння використовували класичний антиоксидант  $\alpha$ -токоферолу ацетат (виробник "ICN Октябрь", РФ), який вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мг / кг. Усі досліди на тваринах проводили згідно з правилами Європейської конвенції захисту тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (м. Страсбург, 1998) та вимогами комісії з біоетики.

Стан глукозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, вміст глукози у крові визначали глукозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глукози "Ексан-Г". Інтенсивність процесів ВРО, стан ендогенної антиокисної системи та показники ліпідного обміну вивчали за загальноприйнятими показниками [1, 7].

### Результати та їх обговорення

Як свідчать результати експерименту, у групі контрольних тварин з ДМД розвивалася виражена інтолерантність до глукози (табл.).

Вміст цукру у крові цієї групи тварин був вірогідно вищим, ніж у групі нормоглікемічних тварин: на 15-й хв досліду — в 1,5 рази; на 45 хв — в 2 рази і на 60 хв спостереження — в 2,5 рази. Дослідження гомогенатів печінки (рис. 1) на вміст продуктів ВРО показало посилення процесів переокиснення ліпідів при ДМД, що супроводжувалось збільшенням вмісту ТБК-реагуючих продуктів і ДК у 1,8 і 1,4 рази відповідно, а також зниженням рівня GSH у 1,4 рази в порівнянні з інтактним контролем (р<0,05).

Проведені дослідження показали, що двотижневе лікувально-профілактичне введення рексаду та  $\alpha$ -токоферолу ацетату перешкоджає розвитку інсулінорезистентності. Так, при проведенні внутрішньоочеревинного навантажувального тесту з глукозою встановлено, що вміст цукру у крові тварин, які одержували рексад, був достовірно нижчим (в 1,3-1,4 рази) відносно показників групи контрольної патології (табл.).

Слід зазначити, що при застосуванні рексаду більш виразно гальмувався розвиток інсулінорезистентності, ніж при застосуванні  $\alpha$ -токоферолу ацетату. На

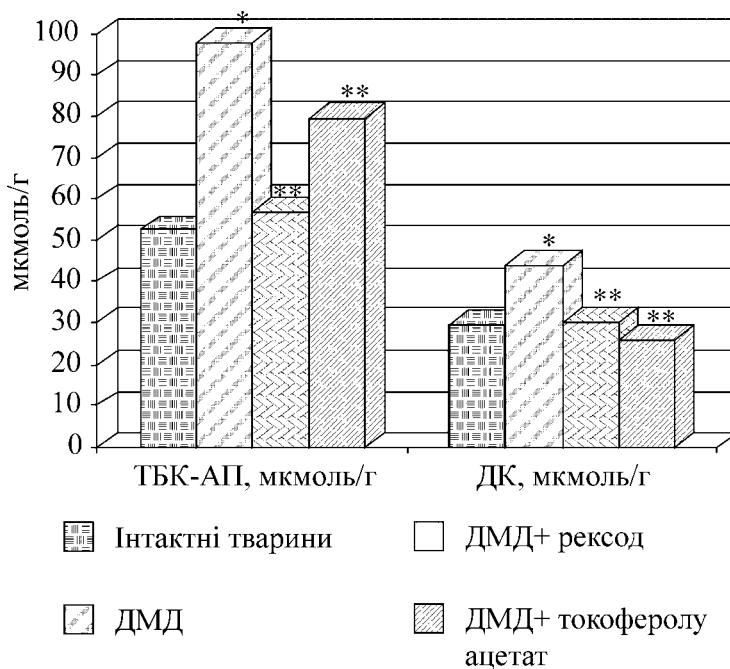


Рис. 1. Вплив рексоду на інтенсивність процесів ВРО при дексаметазоновому діабеті (ДМД)

Примітки:

- 1) \* — вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами;
- 2) \*\* — вірогідно у порівнянні з нелікованими тваринами з дексаметазоновим діабетом (ДМД).

15 хв спостереження рівень глюкози у групі тварин, які одержували рексод, був у 1,4 рази ( $p<0,05$ ) меншим, ніж у групі контрольної патології, а у групі тварин, які одержували токоферолу ацетат, — у 1,2 рази ( $p>0,05$ ) (табл.).

Також при дексаметазоновому діабеті (ДМД) окрім вираженої інтолерантності до глюкози спостерігалось значне підвищення активності процесів ВРО та зниження активності ендогенних антиокисників. Як відомо, ГКС за-

вдяки пермісивному впливу на ліполіз можуть активувати цикл Рендела, що спочатку буде забезпечувати гомеостаз глюкози. Проте надмірна активація процесів ВРО з підвищеннем окиснення вільних жирних кислот (ВЖК)

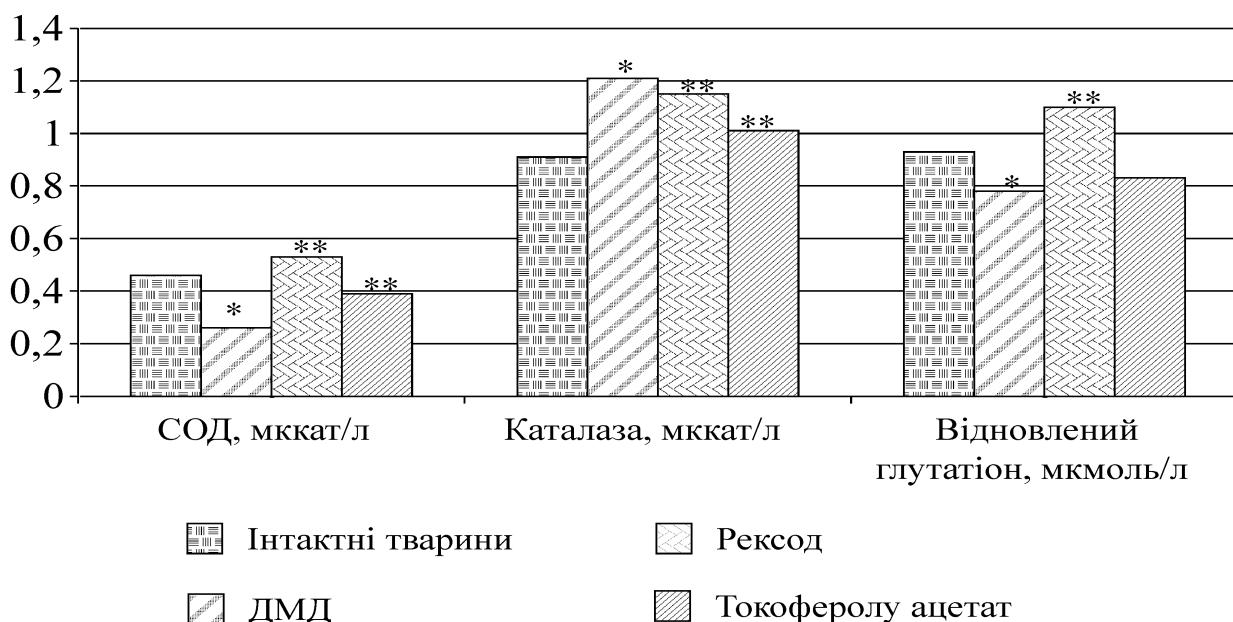


Рис. 2. Стан антиокисної системи печінки при дексаметазоновому діабеті (ДМД) при використанні препарату "Рексод"

Примітки:

- 1) \* — вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами;
- 2) \*\* — вірогідно у порівнянні з нелікованими тваринами з дексаметазоновим діабетом (ДМД).

зменшує запаси НФД<sup>+</sup> і підвищує внутрішньоклітинний рівень цитрату та ацетил-КоА, що запускає цикл Корі [8]. Підвищена концентрація ліпідів має токсичний вплив на функцію β-клітин (фено-мен ліпотоксичності) [5, 8, 11]. Ліпотоксичність також асоціюється з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу.

У результаті дослідів встановлено, що рівень ТБК-реагуючих продуктів під впливом препарату "Рексод" знізився у порівнянні з нелікованим контролем у 1,7 рази на відміну від α-токоферолу ацетату, який є значно слабкішим (у 1,2 рази) за впливом на цей процес. Аналогічно була дія і на рівень ДК, який під впливом рексоду зменшився у 1,4 рази, а під впливом токоферолу — у 1,2 рази (рис. 1).

Також при ДМД спостерігається зрив антиокисної адаптаційної системи, про що свідчить

суттєве зменшення активності СОД у 1,8 рази та зниження рівня відновленого глутатіону в 1,2 рази, а також компенсаторне підвищення каталазної активності в 1,3 рази (рис. 2).

При застосуванні рексоду при ДМД спостерігалося збільшення активності ендогенної СОД у 2 рази та рівня ВГ у 1,4 рази (рис. 2). Антиоксидантна ефективність α-токоферолу ацетату при такій патології була меншою.

Все вищевикладене свідчить про те, що традиційний антиоксидант — α-токоферолу ацетат, діючи на більш пізніх стадіях ВРО, у недостатній мірі попереджає окисну модифікацію фосфоліпаз, що в остаточному підсумку призводить до менш вираженої мембранопротекторної дії [2, 4].

Токоферолу ацетат, хроманольний фрагмент якого локалізований у гідрофобній частині мембрани, активно взаємодіє з мета-

болітами АФК і продуктів ВРО на більш пізніх стадіях ПОЛ [2, 4, 16].

Рексод містить Си-Зн СОД, яка крім антиоксидантної дії може бути поставником (при її метаболізмі) і готових до використання в організмі комплексів амінокислот та іонів цинку, які теоретично можуть у певній мірі використовуватись при синтезі інсуліну, що, на наш погляд, імовірно й обумовлює позитивний ефект рексоду при модельному ЦД [3, 6, 15].

Таким чином, отримані результати свідчать про доцільність використання рексоду у комплексній терапії стероїдного діабету. Подальше вивчення впливу препарату рекомбінантної СОД на процеси ВРО та глюкозного гомеостазу дозволить знайти нові шляхи антиоксидантного захисту хворих на ЦД та значно підвищити ефективність лікування ЦД і профілактику його ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.Пб.: ИКФ "Фолиант", 2000. — 104 с.
2. Безверха I.С., Заїка М.У., Пантелеймонова Т.М., Шабура Л.Б. //Фармакол. вісник. — 1998. — №3. — С.13-16.
3. Бекманн Р., Флое Л., Вильсман К. 10 лет терапевтического применения супероксиддисмутазы. Фирма "Грюненталь", Исследовательский центр, г. Аахен. — 1995. — 21 с.
4. Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. //Ліки. — 2002. — №1-2.— С. 43-46.
5. Горбенко Н.И. //Эксперим. и клин. фармакол. — 1999.— Т. 62, №5. — С. 71-78.
6. Деримедведь Л.В. Експериментальне обґрунтування використання препаратів супероксиддисмутази при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окиснення: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2006. — 35 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. член-кор. АМН України О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
8. Полторак В.В., Горбенко Н.І. //Клін. фармація. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 31-41.
9. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфических эффектов новых антидиабетических веществ: Метод. рекоменд. — Х., 1991. — С. 20.
10. Burton G.W., Foster D.O., Perly B. et al. Biological antioxidants // Philosophical Transactions of Royal Society of London. — 1985. — Vol. 311. — P. 565-579.
11. Eizirik D.L. //Horm. Metab. Res. — 1996. — Vol. 28. — P. 302-305.
12. Ginglano D., Ceriello A., Paolisso G. //Diabetes Care. — 1997. — Vol. 19, №3. — P. 257-267.
13. Green G. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1972. — Vol. 203. — P. 29-44.

14. Mandrup-Poulsen T. //Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 1005-1029.
15. McCord I.M., Fridovich I. //J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 244. — P. 6049-6055.
16. Paolisso G., D'Amore A., Ginglano D. et al. //Am. J. Clin. Nutr. — 1993. — Vol. 57. — P. 650-656.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.11.2006 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату “**Далацин-Ц**”<sup>TM</sup> (капс. по 150 мг, 300 мг) виробництва “Pharmacia N.V/S.A”, Бельгія

Хворому К. (33 роки) з діагнозом періостит був призначений далацин-Ц (перорально по 300 мг один раз на добу). Через три години після першого введення хворий відчув загальну різку слабкість, дискомфорт в грудній клітині, почався набряк обличчя, висипання по типу крапив'янки, свербіж шиї, рук, обличчя. Препарат був відмінений. Після проведеної фармакотерапії зазначені явища зникли без наслідків. Раніше відмічалась алергічна реакція у вигляді крапив'янки на прийом метотрексату.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України Київської області.

Про підозрювану побічну дію препарату “**Німесил®**” (гранулят для приготування суспензії по 2 г (100 мг) у пакетиках) виробництва “Laboratori Guidotti S.p.A.”, Італія

Хворій О. (61 рік) зі скаргами на біль у суглобах був призначений німесил<sup>®</sup> (перорально по 2 г одноразово). Через дві години після першого введення у неї розвинулась анафілактоїдна реакція: виражена слабкість, запаморочення, холодний піт, АТ 70/50 мм рт. ст., Рs 88 уд./хв, короткачастна втрата свідомості. Препарат був відмінений. Після проведення фармакотерапії стан хворої покращився.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату “**Амоксиکлав**” (табл., вкриті плівковою оболонкою по 375 (250 мг / 125 мг) мг виробництва “Lek” Pharmaceutical Company d.d., Словенія

Хворій Н. (52 роки) для лікування хронічного аднектиту в стадії загострення був призначений амоксиکлав (перорально 1 таблетку одноразово). Через 60 хв після першого прийому у неї з'явився набряк обличчя, більше повік і губів, гіперемія обличчя, свербіж, висипання по типу крапив'янки на руках, шиї, грудях. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнтки призначено хлорпірамін, дексаметазон, фуросемід. Прояви зникли без наслідків. З анамнезу відомо про алергічну реакцію на лідокаїн.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

## ВПЛИВ ПРОСУЛЬФАБЕНУ НА СПОНТАНИЙ ДІУРЕЗ У ЩУРІВ

**Ю.Б.Ханжина, Л.В.Деримедвідь**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** діуретики; похідні дикарбонових кислот; спонтанний діурез

Дослідження впливу просульфабену на функцію нирок показало, що препарат у дозах 10, 15, 20, 25, 30 і 35 мг / кг збільшував сечовиділення за 2 години на 26,1-132,8%, а за 4 години — на 52,0-213,1%. На підставі цих досліджень обчислено ЕД<sub>50</sub> просульфабену, що склало 21,5 мг / кг. Просульфабен у 2,54 рази за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид і може бути співставленний із відповідною дією фуросеміду. Дослідження впливу просульфабену на спонтанний діурез показало, що він при однократному введенні недостовірно підвищує кількість добового вживання води, калію — на 5,2% ( $p>0,05$ ), підсилює клубочкову фільтрацію на 17,2% ( $p<0,05$ ), а у дослідах зі спонтанним діурезом перевищує дію гіпотіазиду в 1,73 рази і може бути співставленний з активністю фуросеміду. Проте просульфабен виводить меншу кількість іонів калію: у порівнянні з гіпотіазидом на 13%, а з фуросемідом — на 32,7%. Таким чином, просульфабен у дослідах з діурезом показав виражений діуретичний ефект, який перевищує відповідну дію гіпотіазиду і може бути співставленний з ефектом гіпотіазиду, проте у порівнянні з цими препаратами менш інтенсивно виводить іони калію з організму.

Сучасна медицина має у своєму арсеналі значну кількість діуретичних засобів, серед яких найактивнішими є фуросемід, етакринова кислота, клопамід, гіпотіазид, амілорид, спіронолактон та ін. [3, 4]. Проте їх застосування нерідко супроводжується проявом побічних ефектів (метаболічним алкалозом, гіпокаліємією, гіперліпідемією та ін.). Тому важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, більш ефективних та менш токсичних лікарських препаратів, що мають діуретичну дію [1, 3, 4, 10].

Похідні дикарбонових кислот є природними метаболітами. Вони беруть участь у найважливіших біохімічних реакціях живого організму. Мала токсичність, здатність нормалізувати видільну функцію нирок у похідних пропіонової кислоти, на наш погляд, може бути використана з метою створення на їх основі високоефективних діуретичних засобів [9, 10].

Проведений нами фармакологічний скринінг похідних  $\beta$ -(2-бензіназоліл)-пропіонової кислоти виявив найбільш активну речовину з діуретичною дією, яка отримала умовну назву “Просульфабен”.

Метою цього дослідження було вивчення впливу різних доз просульфабену на спонтанний діурез в умовах лабораторного експерименту.

### Матеріали та методи

Просульфабен (4-сульфамоїл-N-бензамід  $\beta$ -(2-бензоксазоліл)-пропіонової кислоти) — це білий порошок без запаху важко розчинний у воді, розчинний у диметилформаміді, крижаній оцтовій кислоті, не розчинний в ефірі та ацетоні. Температура плавлення складає 128-131°C.

Субстанція просульфабену була напрацьована в умовах лабораторного напівкрупненого синтезу на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора В.П.Черних.

Дослідження впливу просульфабену на функцію нирок вивчали у дослідах на нелінійних білих щурах-самцях масою 150-175 г за методом Є.Б.Берхіна [2]. Просульфабен і препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонда. Через 30 хв щурам внутрішньошлунково вводили відстояну протягом 24 год водопровідну воду із розрахунком 3 мл на 100 г маси тіла. Кількість сечі визначали через кожну годину впродовж 4 год.

Дослідження впливу одноразового введення просульфабену на добове споживання води, діурез, екскрецію електролітів вивчали на нелінійних білих щурах-самцях масою 120-165 г. Тварини знаходилися в індивідуальних обмінних клітках, пристосованих до вимірювання кількості випитої води і видленої сечі. Кількість електролітів у сечі визначали за методом полум'яної фотометрії [6].

### Результати та їх обговорення

Дані, отримані у результаті експерименту, наведені у табл. 1 і 2.

**Ю.Б.Ханжина** — канд. мед. наук, старший лаборант кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Вплив просульфабену, гіпотіазиду і фуросеміду на водний діурез у щурів, ( $M \pm m$ )**

Препарати	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 год		4 год	
		мл	у % до контролю	мл	у % до контролю
Контроль	—	1,34±0,09	100	2,52±0,18	100
Просульфабен	10,0	1,69±0,11	126,1	3,84±0,13	152,4
	15,0	2,38±0,19*	177,6	6,24±0,26***	247,6
	20,0	3,12±0,22**	232,8	7,89±0,26***	313,1
	25,0	2,94±0,17*	219,4	7,26±0,31***	288,1
	30,0	2,78±0,21*	207,5	7,12±0,16**	282,5
	35,0	2,52±0,17*	188,1	6,48±0,27**	257,1
Гіпотіазид	25,0	2,28±0,19*	170,1	4,63±0,22**	183,7
Фуросемід	20,0	3,58±0,33**	267,2	8,15±0,37***	323,4

Примітки:

- 1) \*, \*\* і \*\*\* — достовірність результатів при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  і  $p<0,001$ , відповідно, у порівнянні з контрольною групою;  
2)  $n=7$  — кількість тварин у кожній групі.

Аналіз експериментальних даних показує, що просульфабен у дозах 10, 15, 20, 25, 30 і 35 мг/кг збільшує сечовиділення за 2 год на 26,1-132,8%, а за 4 год — на 52,0-213,1%. На підставі цих досліджень було обчислено ЕД<sub>50</sub> просульфабену, що склало 21,5 мг/кг.

Препарати порівняння гіпотіазид і фуросемід в експерименті збільшували діурез на 70,1% і 167,2% за 2 год і на 83,7% і 223,4% за 4 год, відповідно (табл. 1).

Аналіз результатів дослідження показав, що у даному експерименті просульфабен у 2,54 рази за діуретичним ефектом переви-

щує гіпотіазид і може бути співставленний із відповідною дією фуросеміду.

Дослідження впливу просульфабену на спонтанний діурез (табл. 2) показало, що він при однократному введенні недостовірно підвищує кількість добового вживання води, калію — на 5,2% ( $p>0,05$ ), підсилює клубочкову фільтрацію на 17,2% ( $p<0,05$ ). Гіпотіазид (табл. 2) збільшував клубочкову фільтрацію на 5,9% ( $p>0,05$ ), а фуросемід — на 22% ( $p<0,05$ ). Під дією гіпотіазиду збільшилася екскреція іонів натрію на 25,9% ( $p<0,05$ ), а іонів калію —

на 18,2% ( $p<0,05$ ). Під дією фуросеміду екскреція іонів натрію зросла на 50,3% ( $p<0,05$ ), а калію — на 37,9% ( $p<0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів показує, що просульфабен у дослідах зі спонтанним діурезом перевищує дію гіпотіазиду в 1,73 рази і може бути співставленний з активністю фуросеміду. Проте просульфабен виводить меншу кількість іонів калію: у порівнянні з гіпотіазидом на 13%, а з фуросемідом — на 32,7%.

## ВИСНОВКИ

1. Просульфабен у дослідах з діурезом показав виражений діу-

Таблиця 2

**Вплив просульфабену, гіпотіазиду і фуросеміду на споживання води, спонтанний діурез, екскрецію креатиніну та електролітів у щурів, ( $M \pm m$ )**

Показники	Контроль	Просульфабен	Гіпотіазид	Фуросемід
Випито води, мл у % до контролю	18,9±1,18 100	21,8±1,12 115,3	20,6±0,96 108,9	23,7±1,36 125,4
Виділено сечі, мл у % до контролю	3,94±0,27 100	12,9±1,12*** 327,4	7,44±0,94* 188,8	13,2±1,4*** 335,0
Екскреція креатиніну, мг у % до контролю	2,68±0,21 100	3,14±0,19* 117,2	2,84±0,28 105,9	3,27±0,34* 122,0
Екскреція натрію, мкмоль/л у % до контролю	96,4±1,2 100	138,6±0,84* 143,8	121,4±0,7* 125,9	144,9±1,1* 150,3
Екскреція калію, мкмоль/л у % до контролю	27,8±0,2 100	28,3±0,41 105,2	35,9±0,87* 118,2	38,4±1,2* 137,9

Примітки:

- 1) \*, \*\* і \*\*\* — достовірність результатів при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  і  $p<0,001$ , відповідно, у порівнянні з контрольною групою;  
2)  $n=7$  — кількість тварин у кожній групі.

ретичний ефект, що перевищує відповідну дію гіпотазиду і може бути співставленій з ефектом фуросеміду.

2. Просульфабен у порівнянні з гіпотазидом і фуросемідом менше виводить іони калію з організму.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальших фармакологічних досліджень просульфабену як перспективного діуретика.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — С. 280-283.
2. Берхин Е.Б. //Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. — Т. 2 / Пер. с англ. — М., С.Пб.: Бином — Невский Диалект, 1998. — 670 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Новая волна”, 2000. — 540 с.
5. Первичная оценка диуретической активности производных амидов хинолинтрикарбоновых кислот / О.И.Набока, И.В.Сенюк, В.В.Зленко и др. //Лекарства — человеку. Междунар. сб. науч. тр. VI науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств. 13-14 янв. 1999 г. — Мин., 1999. — С. 159-160.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
7. Синтез і біологічна активність похідних 4-(1,5-дифенілпіразолініл-3)-оксанілової кислоти / В.П.Черних, З.І.Коваленко, А.Є.Шевченко, Л.І.Буряк //Матер. V Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 450-451.
8. Черних В.П., Шевчук Л.А., Пархоменко О.А. Синтез похідних хіналону-4 на основі похідних антранілової та дикарбонової кислот / //Матер. V Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 466.
9. Abdallah J.G., Schrier R.W., Edelstein C. //J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — №7. — Р. 1335-1341.
10. Costa M.A., Marchetti M., Balaszczuk A.M. //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2001. — №7. — Р. 528-532.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 700-36-34.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.11.2006 р.

# Реферати



стор. 61–68



---

UDC 616.33.-008.3.-053

THE INFLUENCE OF INFUSION ANTIKETOGENIC THERAPY ON THE STATE OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM AND ON SOME STRESS HORMONES IN CHILDREN WITH THE CRITICAL ACETONEMIA OF THE INFECTIOUS GENESIS

M.A.Georgiyants, Ye.V.Shilova

The theoretical mechanisms of acetonemia development in children with the dysfunction of carbohydrate and lipid metabolism on the background of critical states are represented briefly in the article. The absence of the detailed data about the state of carbohydrate and lipid metabolism and some stress hormones in children with the critical acetonemia of the infectious genesis is noted. The drawbacks of the existing methods of treating the children with acetonemia on the background of critical states are shown. The theoretical premises for using "Xylat", xylitol-containing infusion solution for correcting acetonemia are demonstrated. The method for antiketogenic infusion therapy by the combination of 10% glucose solution in the dose of 60 ml/kg and "Xylat" in the dose of 20 ml/kg per day as a prolonged infusion is proposed. The results of the own investigation reflecting the changes of carbohydrate and lipid metabolism, as well as the content of some stress hormones in the serum of children with acetonemia on the background of critical states when using different schemes of the antiketogenic infusion therapy are given.

---

УДК 616.33.-008.3.-053

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННОЙ АНТИКЕТОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НА НЕКОТОРЫЕ ГОРМОНЫ СТРЕССА У ДЕТЕЙ С АЦЕТОНЕМИЕЙ НА ФОНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

М.А.Георгиянц, Е.В.Шилова

В статье компактно изложены теоретические механизмы развития ацетонемии у детей при нарушении углеводно-липидного обмена на фоне критических состояний. Обращено внимание на отсутствие в научных источниках четких данных, которые отражают состояние углеводно-липидного обмена и гормонов стресса у детей с ацетонемией на фоне критических состояний инфекционного генеза. Изложены недостатки существующих методик лечения детей с ацетонемией на фоне критических состояний. Продемонстрированы теоретические предпосылки для использования с антикетогенной целью ксилитолсодержащего инфузионного раствора "Ксилат". Предложена методика инфузионной антикетогенной терапии комбинацией 10% раствора глюкозы и "Ксилата" в дозе 60 и 20 мл/кг массы тела больного соответственно путем длительной инфузии на протяжении суток. Изложены результаты собственного исследования, которые отражают изменения углеводного и липидного обменов, а также содержание некоторых гормонов стресса в сыворотке детей с ацетонемией на фоне критических состояний при использовании разных схем инфузионной антикетогенной терапии.

---

UDC 616.521-085.272.4

MODERN ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY OF ECZEMA

O.A.Ryabova

The analytical review of the modern domestic and foreign literature for the last decade dedicated to problems of pharmacotherapy of eczema has been given. The main principles and directions of general therapy patients with eczema taking into account the multi-staged pathogenesis of eczema, morbidity, acuteness and clinical course of dermal process have been reviewed. The data about the application of hyposensitizing, sedative, immuno- correlating and hormonal drugs, vitamins, antioxidants and membro-stabilizing drugs in the complex treatment of eczema, as well as the correction of dysfunctions of inner organs, the endocrine system and metabolism are presented. The necessity of application of the external therapy in the complex treatment of patients with eczema is prescribed depending on the stage and the clinical picture of the disease using hormonal creams and ointments.

---

УДК 616.521-085.272.4

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭКЗЕМЫ

О.А.Рябова

Представлен аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы за последнее десятилетие, посвященный проблемам фармакотерапии экземы. Рассмотрены основные принципы и направления общей терапии больных экземой с учетом многозвеневого патогенеза экземы, распространенности, остроты и клинического течения кожного процесса. Представлены данные о применении в комплексном лечении экземы гипосенсибилизирующих, седативных, иммунокорригирующих, витаминных, гормональных препаратов, антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов, а также о проведении коррекции нарушений функций внутренних органов, эндокринной системы и обмена веществ. Показана необходимость назначения в комплексной терапии больных экземой наружной терапии в зависимости от стадии и клинической картины заболевания с использованием гормональных кремов и мазей.

UDC 615.1:614.2:614.88

THE SOCIAL ASPECTS, PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF THE FIRST MEDICAL, SANITARY AND PHARMACEUTICAL AID IN THE CONDITIONS OF THE FAMILY MEDICINE INTRODUCTION IN UKRAINE

A.A.Kotvitskaya

The generalized empiric model of the pharmaceutical aid providing to the population has been presented. The design of the national medicinal policy oriented to providing the first medical sanitary aid (FMSA) in the conditions of the family medicine introduction has been conducted. The problems impeding the introduction of the family medicine in Ukraine at the proper level nowadays and requiring the immediate solution have been formulated; they are incomplete readiness of the healthcare system to give the legal, economic and administrative independence to the FMSA structures; vagueness of the principles, mechanisms and models of the national medicinal policy oriented to the family medicine. The issues concerning the normative legal base, preparation of specialists for this branch have been selected. They require the decision making in the conditions of the FMSA reforming both at the state and regional levels. On the basis of the literature data the experience of the general practitioner institution development in the USA and in Ukraine has been presented.

УДК 615.1:614.2:614.88

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ, ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ І ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЇ ПОМОЩІ В УСЛОВІЯХ ВНЕДРЕНИЯ СЕМЕЙНОЇ МЕДИЦИНЫ В УКРАЇНІ

А.А.Котвицька

Представлена обобщенна емпірическа модель оказання фармацевтическої допомоги населенню. Проведено моделювання національної лекарственої політики (НЛП), орієнтованої на надання першичної медико-санітарної допомоги (ПМСП) в умовах внедрення сімейної медицини. Сформульовані проблеми, які тормозять сучасне внедрення на повинному рівні сімейної медицини в Україні та вимагають негайного розв'язання, є недостатністю системи здравоохоронення надавати юрисдикційську, економічну, управлячу самостійливість структурам ПМСП; необуманністю принципів, механізмів та моделей НЛП з орієнтацією на сімейну медицину. Виділені питання, касаючись нормативно-правової бази, підготовки спеціалістів даного напрямлення, що вимагають рішення в умовах реформування ПМСП як на державному, так і на регіональному рівнях. На основі даних літератури представлений досвід розвитку інститута лікаря загальної практики в США та в Україні.

UDC 615.211:542.91:547:782.1:547.461.2

INVESTIGATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION MECHANISM OF BUTAXAN

Ye.A.Drozdova, O.A.Gistseva

The research in studying the mechanism of the anti-inflammatory action of butaxan has been carried out in three directions. They are the influence of the prostaglandins level in blood plasma in the conditions of the experimental inflammation in rats, the influence on the kallikrein and kallikreinogen content in blood plasma in norm and in the conditions of the inflammation in rats and the influence on MDA accumulation at NADF-H-Fe<sup>2+</sup>-ascorbate-dependent POL of microsomes of the rat's liver. Diclofenac sodium was used as a reference drug. The data analysis has shown that the marked inhibiting effect was observed on the background of the butaxan's action on the PGE<sub>1</sub> level: the content decrease in plasma in 37.9% comparing with the intact animals. In the experiment with rat's carrageen oedema (the experimental group) the level of the kallikrein and kallikreinogen increased in 21.3% and 24.2% respectively comparing with the intact group of the animals. The kallikreinogen content under the action of butaxan increased in 9.3%. The kallikrein content was 53.1% less than in the untreated rats. The level of kallikreinogen in rats with carrageen oedema treated with butaxan increased in 15.5% and the kallikrein content decreased in 46.3% comparing with the group of the untreated animals. Butaxan in the concentration of 25 мкM (7.0 mg/l) reduced the accumulation of MDA in all ways of the POL incubation in 79-84% comparing with the control group. Butaxan in the concentration of 50 мкM and 75 мкM caused inhibition of Fe<sup>2+</sup>-ascorbate-dependent POL in 59.1% and 24.8% respectively.

УДК 615.211:542.91:547:782.1:547.461.2

ІССЛЕДОВАННЯ МЕХАНІЗМА ПРОТИВОСПАЛЬНОГО ДЕЙСТВІЯ БУТАКСАНА

Е.А.Дроздова, О.А.Гисцева

Проведено дослідження по дослідженю механізму противоспалітального дії бутаксана по трьом напрямлениям: вплив на рівень простагландинів в плазмі крові в умовах експериментального воспалення у хом'яків, вплив на рівень каллікреїну та каллікреїногену в плазмі крові в нормі та в умовах воспалення у хом'яків, вплив на накопичення МДА при НАДФН<sup>+</sup>- та Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзвісімом ПОЛ мікроносії печінки хом'яків. В качестве препарату для порівняння використовували диклофенак. Аналіз наданих даних показує, що на фоні дії бутаксана спостерігається виражений угнетаючий ефект на рівень ПГ Е<sub>1</sub>: зниження рівня в плазмі на 37,9% в порівнянні з інтактними тваринами. В експерименті з каррагеніновим отеком у хом'яків (експериментальна група) рівень каллікреїногену та каллікреїна зростає на 21,3% та 24,2% відповідно в порівнянні з інтактною групою тварин. При дії бутаксана рівень каллікреїногену зростає на 9,3%, а каллікреїна зменшується на 53,1% відносно нелеченіх хом'яків. У хом'яків з каррагеніновим отеком, які отримали бутаксан, рівень каллікреїногену зростає на 15,5%, а рівень каллікреїна зменшується на 46,3% в порівнянні з групою нелеченіх тварин. В концентрації 25 мкM (7,0 мг/л) бутаксан знижує накопичення МДА у всіх способах інкубації ПОЛ на 79-84% в порівнянні з контролем. Бутаксан в концентрації 50 мкM та 75 мкM викликає інгібування Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзвісімого ПОЛ на 59,1% та 24,8% відповідно.

UDC 615.322

THE STUDY OF THE ANTIRADICAL ACTIVITY OF  
A NEW MEDICATION POLLENTAR AND ITS SUB-  
STANCE COMPONENTS

L.V.Yakovleva, O.Ya.Mishchenko, Yu.V.Nikitchenko

The research of the antioxidant action mechanism of a new combined adaptogenic medication Pollentar and its substance components (the flower pollen and the succinic acid) has been carried out comparing with the classical adaptogenic agent — Eleutherococcus extract. It has been proven that the Pollentar's flower pollen in the concentration of 1.4 mkl/ml of the medium can inhibit the superoxide radical generation in the "adrenalin-adrenochrome" system at the level of 27.7% and 17.7% respectively and in the "xanthin — xantinoxidase — nitrotetrazolium blue" system at the level of 30.7% and 36.1% respectively, as well as inhibit markedly the activity of xantinoxidase in 49.9% and 24.9% in the concentration of 4.2 mkl/ml of the medium. The succinic acid has practically no antiradical properties and antixantinoxidase's activity. The essential role in providing the antiradical activity of Pollentar belongs to the biological active substances of the flower pollen. The classical adaptogenic agent — Eleutherococcus extract in the studied concentration range of 0.8-1.4 mkl/ml of the medium inhibited the superoxide radical generation at the level of 45-33% only in the system with xantinoxidase and inhibited the enzyme's activity at the level of 34.5-47.6% respectively.

UDК 615.322

ИЗУЧЕНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОС-  
ТИ НОВОГО СРЕДСТВА ПОЛЛЕНТАР И ЕГО  
СОСТАВНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Л.В.Яковлева, О.Я.Мищенко, Ю.В.Никитченко

Проведено исследование механизмов антиоксидантного действия нового комбинированного адаптогенного средства "Поллентар" и его составных субстанций: цветочной пыльцы (ЦП) и янтарной кислоты (ЯК) в сравнении с классическим адаптогеном — экстрактом элеутерококка. Установлена способность поллентара ЦП в концентрации 1,4 мкл/мл среди тормозить образование супероксидного радикала в системе "адреналин-аденохром" соответственно на уровне 27,7%; 17,7% и в системе "ксантин-ксантиноксидаза-нитротетразолий синий" соответственно на уровне 30,7%, 36,1%, а также выраженно угнетать активность ксантиноксидазы на 49,9%; 24,9% в концентрации 4,2 мкл/мл среди. Янтарная кислота практически не обладает антирадикальными свойствами и антиксантиноксидазной активностью. Показано, что в обеспечении антирадикальной активности поллентара существенная роль принадлежит биологически активным веществам ЦП. Классический адаптоген — экстракт элеутерококка в исследуемом интервале концентраций 0,8-1,4 мкл/мл среди выраженно тормозил образование супероксидиона на уровне 45-33% только в системе с ксантиноксидазой и угнетал активность фермента соответственно на уровне 34,5-47,6%.

UDC 615.35.015:577.15:615.243:615. 272

THE INVESTIGATION OF THE ANTI-ULCER EF-  
FECT OF THE COMBINATIONS OF RANITIDINE  
AND DIFFERENT ANTIOXIDANTS

S.M.Drogovoz, T.A.Kutsenko, N.D.Bunyatyan, M.I.Kartasheskaya

It is well known that the therapy of peptic ulcer (in particular its acute stage) is complex. Nowadays the question about the improvement of the anti-ulcer therapy is still important. The introduction of antioxidants to the scheme of combined anti-ulcer therapy has been proven to be pathogenetically substantiated and it improves the results of the therapy. That is why it is interesting to study the influence of the combined application of the traditional anti-ulcer drug ranitidine with different antioxidants on the therapeutic results of the experimental gastric ulcer. The anti-ulcer effect of ranitidine in the monotherapy and the action of its combinations with antioxidant drugs (erysod, emoxypin, retinol, rutin) have been studied in the experimental acetic gastric ulcer in rats. It has been proven that the combined application of antioxidants with a traditional anti-ulcer drug leads to the significant improvement of the anti-ulcer therapy results. The antioxidants studied can be recommended as a component of the combined anti-ulcer therapy. The study of the peculiarities of the anti-ulcer action of the antioxidants mentioned above is promising for the purpose of elucidating the conditions of their rational use and the optimization of anti-ulcer therapy.

UDK 615. 35.015:577.15:615.243:615. 272

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ  
КОМБИНАЦИЙ РАНИТИДИНА С РАЗНЫМИ АН-  
ТИОКСИДАНТАМИ

С.М.Дроговоз, Т.А.Куценко, Н.Д.Бунятыан, М.И.Карташевская

Общеизвестно, что терапия язвенной болезни (ЯБ) (особенно ее острого периода) комплексная. На сегодня актуальным остается вопрос совершенствования терапии ЯБ. Установлено, что введение антиоксидантов в схему комплексной терапии ЯБ является патогенетически обоснованным и улучшает результаты терапии. Поэтому вызывает интерес изучение влияния комбинированного применения традиционного противоязвенного средства ранитидина с разными антиоксидантами на результаты лечения экспериментальной язвы желудка. Противоязвенное действие ранитидина в монотерапии и действие его комбинаций с антиоксидантными препаратами (эрисодом, эмоксипином, ретинолом, рутином) изучали на модели хронической ацетатной язвы желудка у крыс. Установлено, что комбинированное применение антиоксидантов с традиционным противоязвенным средством способствует достоверному улучшению результатов противоязвенной терапии. Изученные антиоксидантные препараты можно рекомендовать как составляющую комбинированной противоязвенной терапии. Перспективным является изучение особенностей действия приведенных антиоксидантов при язвенных поражениях желудка с целью выяснения условий их рационального применения и оптимизации терапии ЯБ.

UDC 615.03:615.453.32:615.23

INVESTIGATION OF THE PNEUMO-PROTECTIVE PROPERTIES AND THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFECT OF “BRONHOFIT” TINCTURE  
Yu.G.Piskovatsky, L.I.Vishnevskaya, V.A.Georgiyants,  
A.G.Chistyakov

As the result of the pneumo-protective research it has been proven that therapeutic and prophylactic use of “Bronhofit” tincture in the dose of 0.5 and 1.0 mg/kg causes a statistically reliable decrease of the lungs’ mass indices (in 16% and 34% respectively). The lungs’ mass of the animals injected with “Bronhicum” in the same doses decreased in 4% and 30%. The administration of “Bronhofit” tincture has proven to decrease the mass indices of the lungs within the 7 days on the model of bronchiolitis caused by sefadex. Based on the histological investigations it is possible to summarize that therapeutic and prophylactic administration of the “Bronhofit” tincture assists the more rapid elimination and dilution of the secretion formed. The amount of glycosaminoglycans is increased in the secretion produced. It is possible to observe the significant spasmolytic action of “Bronhofit” tincture. The “Bronhicum” reference drug is inferior a little to “Bronhofit” tincture in its activity.

UDC 615.03:615.453.32:615.23

ИССЛЕДОВАНИЯ ПНЕВМОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАСТОЙКИ “БРОНХОФИТ”  
Ю.Г.Писковатский, Л.И.Вишневская, В.А.Георгиянц,  
А.Г.Чистяков

В результате пневмопротекторных исследований доказано, что лечебно-профилактическое применение настойки “Бронхофит” в дозе 0,5 и 1,0 мл/кг вызывает статистически достоверное понижение массовых показателей легких (на 16% и 34% соответственно). У животных, которым вводился препарат “Бронхиум” в аналогичных дозах, масса легких уменьшилась на 4% и 30%. На модели бронхиолита, вызванного сефадексом, доказано, что введение настойки “Бронхофит” на протяжении 7 дней вызывает понижение массовых показателей легких. На основе проведенного гистологического исследования, можно сделать обобщение, что лечебно-профилактическое введение настойки “Бронхофит” содействует более быстрому выведению и разжижению образовавшегося секрета. В секрете, который вырабатывается, увеличивается доля гликозаминогликанов. В результате опыта выразительно прослеживается спазмолитическое действие настойки “Бронхофит”. Препарат сравнения “Бронхиум” по интенсивности действия несколько уступает настойке “Бронхофит”.

UDC 616.36-085.33-06-018]-092.9

THE STRUCTURAL CHANGES OF THE LIVER IN THE CONDITIONS OF ADMINISTRATION OF LAN-SOPRAZOLE, METRONIDAZOLE AND CLARITHROMYCINE IN HEALTHY WHITE RATS

A.A.Gudyma, T.V.Datsko, V.V.Pidgirny, I.M.Leskiv

The morphological state of the liver in healthy white rats after the 7-day administration of drugs used for treating patients with the ulcer of stomach and duodenum has been studied in the doses equivalent to such animals doses as: lansoprazole — 5.4 mg·kg<sup>-1</sup>, clarithromycine and metronidazole — 90.7 mg·kg<sup>-1</sup>. Their administration causes the dystrophic changes in the hepatocytes of healthy laboratory animals, which aggregate grows under the effect of drugs combinations, especially in the combination of all three drugs. The vascular disorders, the lobular structure dysfunctions, the signs of inflammation appear. The phenomena of hepatocytes regeneration are also marked. The liver’s morphological picture appeared due to the action of the combinations of 2 or 3 drugs shows the presence of summation and potentiation of the negative effect of anti-ulcer drugs on hepatocytes and it aims for searching the ways for increasing liver resistance to the unfavorable effect.

UDC 616.36-085.33-06-018]-092.9

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА У ЗДОРОВЫХ БЕЛЫХ КРЫС

А.А.Гудима, Т.В.Дацко, В.В.Пидгирний, И.М.Леськів

Изучали морфологическое состояние печени здоровых белых крыс после семидневного введения препаратов, которые используются для лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в эквивалентных для животных дозах: лансопразола — 5,4 мг·кг<sup>-1</sup>, кларитромицина и метронидазола — по 90,7 мг·кг<sup>-1</sup>. Их применение вызывает дистрофические изменения в гепатоцитах здоровых лабораторных животных, совокупность которых нарастает под воздействием комбинаций препаратов, особенно сочетания всех троих. Возникают сосудистые расстройства, нарушения дольчастой структуры, признаки воспаления. Вместе с этим отмечаются и явления регенерации гепатоцитов. Морфологическая картина печени, которая возникает вследствие действия комбинаций препаратов по два и по три в целом указывает на наличие суммации и потенцирования отрицательного воздействия противоязвенных препаратов на гепатоциты и нацеливает на поиск средств повышения резистентности печени к их неблагоприятному воздействию.

UDC 615.322:612.681:616-053.9:547.983.014.22  
 INFLUENCE OF POLYPHENOLIC ALTAN AND ELGACIN DRUGS ON THE ANTI-OXIDATIVE SYSTEM OF HEALTHY RATS WITH DIFFERENT AGE

L.V.Yakovleva, I.V.Karbusheva

The results of the experimental studying of the influence of Altan and Elgacin drugs obtained from the collective fruit of *Alnus glutinosa* and *Alnus incana* on the activity of the processes of peroxide oxidation of lipids (POL) and anti-oxidative system (AOS) state of healthy rats with different age are given. It has been found that the process of the natural ageing of liver and myocardium is accompanied by the equilibrium disorder of POL/AOS. Comparing the age disorders in liver and myocardium of old 24-month aged rats there were deeper changes in myocardium; it confirms the data about different rates of ageing in different organs. Altan and Elgacin normalized the equilibrium of POL/AOS in liver and myocardium respectively disturbed with age. The medicines activated of the old rats' anti-oxidative system. The results obtained testify to gero-protective properties of ellagotannin-containing drugs Alnan and Elgacin and further research can be promising for creating of gero-protective drugs on their basis.

УДК 615.322:612.681:616-053.9:547.983.014.22  
 ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ "АЛЬТАН" И "ЭЛГАЦИН" НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ЗДОРОВЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Л.В.Яковлева, И.В.Карбушева

Приведены результаты изучения влияния полифенольных препаратов "Альтан" и "Элгацин", полученных из соплодий ольхи клейкой и серой учеными НФаУ, на активность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы здоровых крыс разного возраста. Установлено, что процесс естественного старения печени и миокарда сопровождается нарушением равновесия ПОЛ/АОС. Сравнение выраженности указанных возрастных нарушений в печени и миокарде старых 24-месячных животных показало более глубокие изменения в миокарде, что подтверждает данные о разных темпах старения в различных органах. Альтан и элгацин нормализовали нарушенное с возрастом равновесие ПОЛ/АОС в печени и миокарде соответственно, что характеризовалось активацией системы антиоксидантной защиты. Полученные результаты свидетельствуют о геропротекторных свойствах эллаготанинсодержащих препаратов "Альтан" и "Элгацин" и убеждают в перспективности проведения дальнейших исследований с целью создания на их основе геропротекторных препаратов.

UDC 615.273.5:615.322;615.451.16:582.734.4  
 THE STUDY OF THE HAEMOSTATIC ACTIVITY MECHANISM OF RUBUS CAESIUS  
 L.V.Lukyanova, V.A.Volkovoy

The practical medicine has a certain deficiency in pharmacological agents, which actively influence the system of blood coagulation. The search of biologically active substances of a plant origin is of scientific and practical interests because of these substances possess a wide spectrum of pharmacological action and a low toxicity. In this connection the search and the further pharmacological study of medications of a plant origin are promising. As a result of the research it has been proven the anti-enzymatic character of the anti-fibrolytic action mechanism of a dry extract of *Rubus caesius* shoots; it blocks profibrinolysine (plasminogen) activators — streptokinase and urokinase — and suppresses the action of fibrolysin (plasmin) in the experiments in vitro. The drug has a specific haemostatic action. Simultaneously the tendency of the coagulation initial stages decreasing was observed. The dry extract from *Rubus caesius* shoots inhibits the fibrinolytic activity of the intact animals' blood when fibrinolysis is disturbed due to the direct and indirect activation of plasminogen.

УДК 615.273.5:615.322;615.451.16:582.734.4  
 ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ  
 Л.В.Лукьянова, В.А.Волковой

Практическая медицина испытывает определенный дефицит в фармакологических средствах, которые активно влияют на систему свертывания крови. Поиск биологически активных соединений растительного происхождения представляет научный и практический интерес из-за того, что этим соединениям свойственный широкий спектр фармакологического действия и низкая токсичность. В связи с этим поиск и дальнейшее фармакологическое изучение лечебных средств растительного происхождения является перспективным. В результате исследований было установлено, что механизм антифибринолитического действия сухого экстракта из побегов ежевики сизой имеет антиферментный характер: блокируя в опытах *in vitro* активаторы профибринолизина (плазминогена) стрептокиназу и урокиназу и подавляя действие фибринолизина (плазмина), препарат оказывает специфическое кровостанавливающее действие. Одновременно наблюдали тенденцию к снижению начальных фаз коагуляции. Сухой экстракт из побегов ежевики сизой замедляет фибринолитическую активность крови интактных животных при нарушении фибринолиза, вызванного прямой и косвенной активацией плазминогена.

UDC 615.24-244

THE EFFICIENCY DETERMINATION OF THE REXOD DRUG IN DEXAMETAZONE DIABETES  
S.M.Drogovoz, I.P.Bukhtiyarova, L.V.Derimedved

The article gives the experimental data of the efficiency research of the recombinant superoxide dismutase drug — Rexod — in dexametazone diabetes in rats. It has been proven that while using Rexod there is the reduction in the intensity of the free radical processes oxidation (in the level of the TBA-active products, DC), the activity of the fermentative link of the anti-oxidative system (SOD, catalase, glutation) is improved, and it promotes the improvement of the carbohydrate metabolism state. The efficiency of recombinant superoxide dismutase drug — Rexod exceeded in 1.2-1.4 times the efficiency of  $\alpha$ -tocopherol acetate in all indexes studied. The data obtained testify the expediency of further research of the natural antioxidants in diabetes mellitus as correctors of metabolic processes.

УДК 615.24-244

УСТАНОВЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА “РЕКСОД” ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОМ ДИАБЕТЕ  
С.М.Дроговоз, И.П.Бухтиярова, Л.В.Деримедведь

В статье приведены экспериментальные данные исследования эффективности препарата рекомбинантной супероксиддисмутазы — “Рексод” при дексаметазоновом диабете у крыс. Установлено, что при использовании рексада наблюдается уменьшение интенсивности процессов свободнорадикального окисления (по уровню ТБК-активных продуктов, DC), улучшается активность ферментативного звена антиоксидантной системы (СОД, каталаза, глутатион), что способствует улучшению состояния углеводного обмена. По всем показателям, которые изучались, эффективность препарата рекомбинантной супероксиддисмутазы — “Рексод” в 1,2-1,4 раза превышала эффективность  $\alpha$ -токоферола ацетата. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности последующих исследований природных антиоксидантов при сахарном диабете в качестве корректоров метаболических процессов.

UDC 615.254.1

THE INFLUENCE OF PROSULFABEN ON THE SPONTANEOUS DIURESIS IN RATS  
Yu.B.Hanzhina, L.V.Derimedved

The research of prosulfaben effect on the function of kidneys has shown that prosulfaben in doses of 10, 15, 20, 25, 30 and 35 mg/kg increases urination within 2 hours in 26.1-132.8%, and within 4 hours — in 52.0-213.1%. On the basis of these investigations ED<sub>50</sub> of prosulfaben, which is 21.5 mg/kg, has been calculated. Prosulfaben exceeds hypotiazide in 2.54 times in its diuretic effect and it can be compared with the corresponding action of furosemide. The research of prosulfaben's effect on the spontaneous diuresis has shown that when introduced once it increases unauthentically the quantity of the daily consumption of water, strengthens the glomerular filtration in 17.2%, and the potassium excretion — in 5.2%. Prosulfaben exceeded the action of hypotiazide in 1.73 times in these experiments and it can be compared with the activity of furosemide. However prosulfaben eliminates less amount of potassium ions in 13% comparing to hypotiazide and in 32.7% comparing to furosemide. Thus, prosulfaben revealed the expressed diuretic effect exceeding the corresponding action of hypotiazide and it is comparable with furosemide, however, comparing to these drugs it excretes less potassium ions from the organism.

УДК 615.254.1

ВЛИЯНИЕ ПРОСУЛЬФАБЕНА НА СПОНТАННЫЙ ДИУРЕЗ У КРЫС  
Ю.Б.Ханжина, Л.В.Деримедведь

Исследование влияния просульфабена на функцию почек показало, что просульфабен в дозах 10, 15, 20, 25, 30 и 35 мг/кг увеличивает мочеотделение за 2 часа на 26,1-132,8%, а за 4 часа — на 52,0-213,1%. На основании этих исследований была вычислена ЕД<sub>50</sub> просульфабена, которая составила 21,5 мг/кг. Просульфабен в 2,54 раза по диуретическому эффекту превышает гипотиазид и может быть сопоставим с соответствующим действием фуросемида. Исследование влияния просульфабена на спонтанный диурез показало, что он при однократном введении недостоверно повышает количество суточного потребления воды, усиливает клубочковую фильтрацию на 17,2%, а экскрецию калия — на 5,2%. В этих экспериментах просульфабен превышал действие гипотиазида в 1,73 раза и может быть сопоставим с активностью фуросемида. Однако просульфабен выводит на 13% меньшее количество ионов калия по сравнению с гипотиазидом, а с фуросемидом — на 32,7%. Таким образом, просульфабен проявил выраженный диуретический эффект, превышающий соответствующее действие гипотиазида и сопоставимый с фуросемидом, однако в сравнении с этими препаратами меньше выводит ионы калия из организма.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

2. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку розгляду даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 7, 8, 9; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 7, 8, 9; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

8. Рисунки та підписи до них виконують окрім один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення ри-

сунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

10.1. Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в осobilivих випадках.

10.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах — до 50.

10.3. До списку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

10.5. У рукопису відсылки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

10.6. Нумерація джерел у списку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

10.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

10.8. На кожну роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсылка в тексті рукопису.

10.8.1. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

10.8.2. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: “та ін.”.

Приклад: Парновський Б.Л. // Вісник фармації. — 1993. — №1(2). — С. 143-145.

Soczewinsky E., Matysik C. // J. Chromatogr. — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. //Фармация. — 1987. — №4. — С. 6-11.

10.8.3. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: Прохватило Е.И. // Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — Х., 1991. — С. 6.

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклад: Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.

Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

10.8.5. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.

10.8.6. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: "та ін." Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 10.8.4.

10.8.7. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

10.8.8. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: "Под ред., Ed., Hrsg." (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л. — ЛО: Химия, 1981. — 621 с.*

*Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ./ Под ред. М.Вудли, А.Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.*

10.8.9. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: *Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автoref. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

*Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра. хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.*

10.8.10. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: *А.с. 1489778 СССР, МКИ<sup>3</sup> A 61 K 31/425 // Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

*Пат. 1741, Україна, МКИ<sup>3</sup> A 61 K 35/64. — Опубл. 25.10.94. — Бюл.№3.*

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: *Гайдукевич А.Н., Свєчникова Е.Н., Костина Т.А. // Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.*

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

13. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

15. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті у форматі MS Word.

Літературний редактор  
Комп'ютерна верстка  
Перекладач  
Ілюстративний матеріал

А.Л. Краснікова  
О.М.Білинська  
О.Ю.Гурко  
Т.В. Браницька

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (057) 706-30-63. E-mail: press@ukrfia.kharkov.ua  
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Міністерство України у справах преси та інформації  
Реєстраційний №2366. Серія KB від 06.02.1997 р.

Підписано до друку 05.12.2006 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умовн. друк. арк. 8,37. Обліков.-вид. арк. 9,68  
Тираж 200 прим.

## ЗМІСТ

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВПЛИВ ІНФУЗІЙНОЇ АНТИКЕТОГЕННОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ВУГЛЕВОДНО-ЛІПІДНОГО ОБМІNU ТА НА ДЕЯКІ ГОРМОНИ СТРЕСУ У ДІТЕЙ ІЗ АЦЕТОНЕМІЄЮ НА ТЛІ КРИТИЧНИХ СТАНІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ	5-9
М.А.Георгіянц, Є.В.Шилова . . . . .	

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЕКЗЕМІ	10-14
О.О.Рябова . . . . .	

### ФАРМАКОЕКОНОМІКА

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА УМОВ ВПРОВАДЖЕННЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ	
А.А.Котвіцька . . . . .	15-20

### ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ БУТАКСАНУ	
О.О.Дроздова, О.А.Гісцева . . . . .	23-26

ВИВЧЕННЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ЗАСОБУ “ПОЛЕНТАР” ТА ЙОГО СКЛАДОВИХ СУБСТАНЦІЙ	
Л.В.Яковлева, О.Я.Міщенко, Ю.В.Нікітченко . . . . .	27-30

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЙ РАНІТИДИNU З РІЗНИМИ АНТИОКСИДАНТАМИ	
С.М.Дроговоз, Т.О.Куценко, Н.Д.Бунятян, М.І.Карташевська . . . . .	31-33

ДОСЛІДЖЕННЯ ПНЕВМОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДІЇ “БРОНХОФІТУ”	
Ю.Г.Пісковацький, Л.І.Вишневська, В.А.Георгіянц, О.Г.Чистяков . . . . .	34-39

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ У ЗДОРОВИХ БІЛИХ ЩУРІВ	
А.А.Гудима, Т.В.Дацко, В.В.Підгірний, І.М.Леськів . . . . .	40-44

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ “АЛЬТАН” І “ЕЛГАЦИН” НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ	
Л.В.Яковлева, І.В.Карбушева . . . . .	45-48

ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ ОЖИНИ СИЗОЇ	
Л.В.Лук'янова, В.А.Волкової . . . . .	49-52

ВСТАНОВЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ “РЕКСОД” ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОМУ ДІАБЕТІ	
С.М.Дроговоз, І.П.Бухтіярова, Л.В.Деримедвідь . . . . .	53-57

ВПЛИВ ПРОСУЛЬФАБЕНУ НА СПОНТАННИЙ ДІУРЕЗ У ЩУРІВ	
Ю.Б.Ханжина, Л.В.Деримедвідь . . . . .	58-60

РЕФЕРАТИ . . . . .	63-68
--------------------	-------

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” . . . . .	69-70
--	-------

## CONTENTS

THE INFLUENCE OF INFUSION ANTIKETOGENIC THERAPY ON THE STATE OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM AND ON SOME STRESS HORMONES IN CHILDREN WITH THE CRITICAL ACETONEMIA OF THE INFECTIOUS GENESIS	
M.A.Georgiyants, Ye.V.Shilova . . . . .	5-9
MODERN ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY OF ECZEMA	
O.A.Ryabova . . . . .	10-14
THE SOCIAL ASPECTS, PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF THE FIRST MEDICAL, SANITARY AND PHARMACEUTICAL AID IN THE CONDITIONS OF THE FAMILY MEDICINE INTRODUCTION IN UKRAINE	
A.A.Kotvitskaya . . . . .	15-20
INVESTIGATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION MECHANISM OF BUTAXAN	
Ye.A.Drozdova, O.A.Gistseva . . . . .	23-26
THE STUDY OF THE ANTIRADICAL ACTIVITY OF A NEW MEDICATION POLLENTAR AND ITS SUBSTANCE COMPONENTS	
L.V.Yakovleva, O.Ya.Mishchenko, Yu.V.Nikitchenko . . . . .	27-30
THE INVESTIGATION OF THE ANTI-ULCER EFFECT OF THE COMBINATIONS OF RANITIDINE AND DIFFERENT ANTIOXIDANTS	
S.M.Drogovoz, T.A.Kutsenko, N.D.Bunyatyan, M.I.Kartasheskaya . . . . .	31-33
INVESTIGATION OF THE PNEUMO-PROTECTIVE PROPERTIES AND THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFECT OF "BRONHOFIT" TINCTURE	
Yu.G.Piskovatsky, L.I.Vishnevskaya, V.A.Georgiyants, A.G.Chistyakov . . . . .	34-39
THE STRUCTURAL CHANGES OF THE LIVER IN THE CONDITIONS OF ADMINISTRATION OF LANSOPRAZOLE, METRONIDAZOLE AND CLARITHROMYCINE IN HEALTHY WHITE RATS	
A.A.Gudyma, T.V.Datsko, V.V.Pidgirny, I.M.Leskiv . . . . .	40-44
INFLUENCE OF POLYPHENOLIC ALTAN AND ELGACIN DRUGS ON THE ANTI-OXIDATIVE SYSTEM OF HEALTHY RATS WITH DIFFERENT AGE	
L.V.Yakovleva, I.V.Karbusheva . . . . .	45-48
THE STUDY OF THE HAEMOSTATIC ACTIVITY MECHANISM OF RUBUS CAESIUS	
L.V.Lukyanova, V.A.Volkovoy . . . . .	49-52
THE EFFICIENCY DETERMINATION OF THE REXOD DRUG IN DEXAMETAZONE DIABETES	
S.M.Drogovoz, I.P.Bukhtiyarova, L.V.Derimedved . . . . .	53-57
THE INFLUENCE OF PROSULFABEN ON THE SPONTANEOUS DIURESIS IN RATS	
Yu.B.Hanzhina, L.V.Derimedved . . . . .	58-60

## СОДЕРЖАНИЕ

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННОЙ АНТИКЕТОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НА НЕКОТОРЫЕ ГОРМОНЫ СТРЕССА У ДЕТЕЙ С АЦЕТОНЕМИЕЙ НА ФОНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА	
М.А.Георгиянц, Е.В.Шилова . . . . .	5-9
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭКЗЕМЫ	
О.А.Рябова . . . . .	10-14
СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ВНЕДРЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В УКРАИНЕ	
А.А.Котвицкая . . . . .	15-20
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ БУТАКСАНА	
Е.А.Дроздова, О.А.Гисцева . . . . .	23-26
ИЗУЧЕНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СРЕДСТВА ПОЛЛЕНТАР И ЕГО СОСТАВНЫХ СУБСТАНЦИЙ	
Л.В.Яковлева, О.Я.Мищенко, Ю.В.Никитченко . . . . .	27-30
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ РАНИТИДИНА С РАЗНЫМИ АНТИОКСИДАНТАМИ	
С.М.Дроговоз, Т.А.Куценко, Н.Д.Бунятян, М.И.Карташевская . . . . .	31-33
ИССЛЕДОВАНИЯ ПНЕВМОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАСТОЙКИ "БРОНХОФИТ"	
Ю.Г.Писковатский, Л.И.Вишневская, В.А.Георгиянц, А.Г.Чистяков . . . . .	34-39
СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА У ЗДОРОВЫХ БЕЛЫХ КРЫС	
А.А.Гудыма, Т.В.Дацко, В.В.Пидгирный, И.М.Леськів . . . . .	40-44
ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ "АЛЬТАН" И "ЭЛГАЦИН" НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ЗДОРОВЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА	
Л.В.Яковлева, И.В.Карбушева . . . . .	45-48
ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ	
Л.В.Лукьянкова, В.А.Волковой . . . . .	49-52
УСТАНОВЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА "РЕКСОД" ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОМ ДИАБЕТЕ	
С.М.Дроговоз, И.П.Бухтиярова, Л.В.Деримедведь . . . . .	53-57
ВЛИЯНИЕ ПРОСУЛЬФАБЕНА НА СПОНТАННЫЙ ДИУРЕЗ У КРЫС	
Ю.Б.Ханжина, Л.В.Деримедведь . . . . .	58-60