

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

## **ЛІКИ – ЛЮДИНІ.**

### **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Матеріали III Міжнародної  
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

14-15 березня 2019 року  
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 262 від 09 серпня 2018 року*

Харків  
НФаУ  
2019

**Редакційна колегія:**

*Головний редактор* – проф. А. А. Котвіцька

*Заступник головного редактора* – проф. І. В. Кіреєв

*Члени редакційної колегії:* проф. Т. В. Крутських, проф. А. Л. Загайко, проф. Л. В. Галій, проф. П. І. Потейко, проф. Н. М. Кононенко, доц. М. Г. Бакуменко, проф. О. М. Кошовий, доц. В. Є. Кашута, доц. О. О. Рябова, доц. Н. В. Жаботинська, доц. Н. М. Трищук, доц. М. В. Савохіна, І. Б. Кніженко

**Ліки** – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призна-  
Л 56 чення лікарських засобів»: матеріали III Міжнар. наук.-практ.  
конф. (14-15 березня 2019 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2019. –  
Т. 1. – 252 с. – (Серія «Наука»).

ISSN 2412-0456

Збірник містить статті і тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», де розглядаються проблеми фармакотерапії захворювань людини, наводяться результати експериментальних та клінічних досліджень, аспекти вивчення й упровадження нових лікарських засобів, доклінічні фармакологічні дослідження біологічно активних речовин природного і синтетичного походження. Наведено також праці, присвячені особливостям викладання медико-біологічних і клінічних дисциплін у закладах вищої освіти.

Видання розраховано на широке коло наукових і практичних працівників медицини і фармації.

Відповідальність за зміст наведених матеріалів несуть автори.

**УДК 615:616-08**

## Частина I

### СТАТТІ

## WAYS FOR INCREASING STRESS RESISTANCE OF MODERN MEDICAL STUDENTS

Karnaukh E.V.<sup>1</sup>, Dashchuk A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

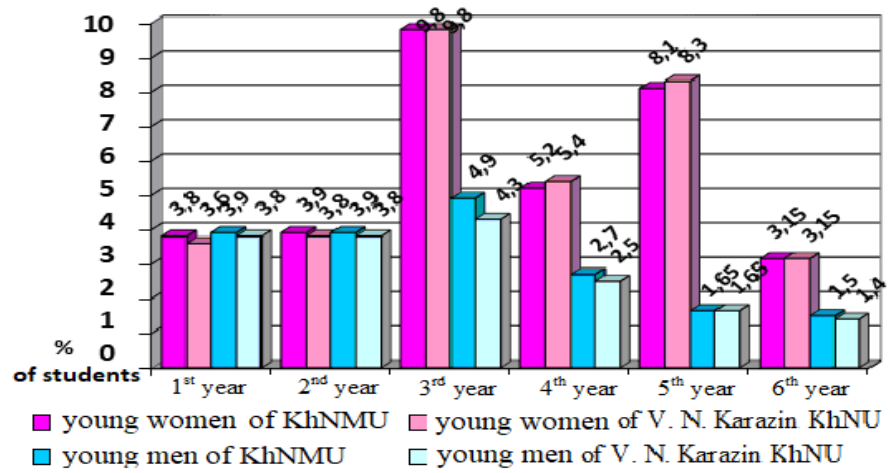
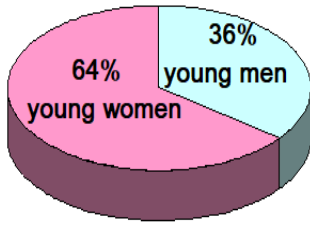
<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Stress is one of the most urgent problems of our time, particularly among students of medical universities. Scientific and technological progress of the modern society and an extreme intensification of life give rise to the development of so-called “diseases of civilization”, stress being their pathogenetic basis. It is stress that is recognized as the cause and aggravating factor for development of the majority of psychosomatic pathologies in the modern social medium, including immunopathies, oncopathology and reproductive dysfunctions. The pernicious influence of stress rapidly “rejuvenates” the appearance of such medical-social phenomena of the society as alcoholism, narcomania, suicidality, disability, decreases in the duration and quality of life; on the general social scale, it is stress that has become the problem for mankind’s survival.

The search for ways to prevent stress-producing medical-social consequences in order to preserve human vitality and working capacity is obviously priority. The modern individual has to both adapt oneself to constant stress situations and transform their damaging action into restorative, training and adaptive [1-2].

The purpose of the present study consisted in the revealing of the main provoking factors for stress development and of possible variants for their resolution among students of medical universities.

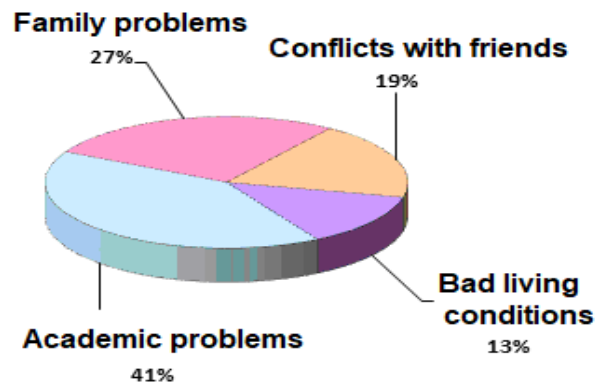
**Materials and methods.** An original questionnaire was drawn up for finding out urgent stress-producing causes, the degree of stress resistance of modern medical students and the main ways for struggling against stress manifestations. This questionnaire survey embraced students of medical faculties of Kharkiv National Medical University (KhNMU) and of V. N. Karazin Kharkiv National University (KhNU). As it is seen from the figures presented, the population of responders consisted of young women (64 %) and young men (36 %), the most profound interest being manifested by third- and fifth-year female students of our higher schools:



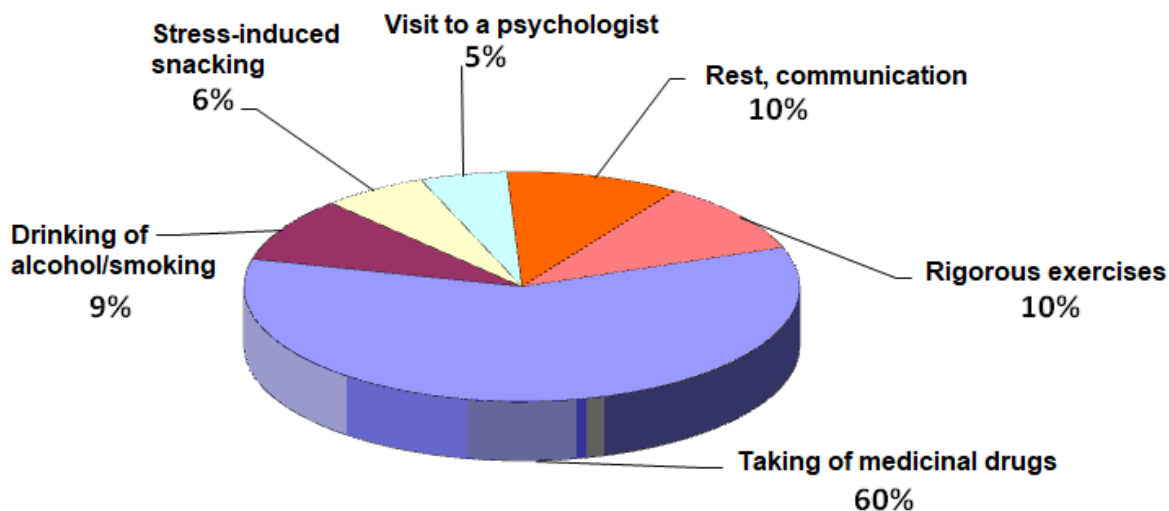
**Results and discussion.** Stress is known to be the state of psychic tension of the whole organism resulting from effects of psychological or physiological factors. It is important to note that the above state is a protective response of the organism to both different environmental stimuli and the person’s own consciousness.

For modern students, stress is an everyday and already common occurrence. In a small amount the so-called “mild short-term stress” is harmless and even useful, but its excess and a loss of control create big problems for the organism. These problems start speaking for themselves, when stress situations become numerous, each one overlaps another and finally all of them are summarized. With time this phenomenon as a “vicious circle” results in different nervous disturbances and disruptions in the normal functioning of the organism [3-4].

Analysis of the respondents’ answers revealed that the main stress-causing factors were as follows: 41 % of students had academic problems, 27 % complained of family problems, 19 % had conflicts with their friends, and 13 % (nonresidents) had bad living conditions.



The most popular way for coping with their stress in 60 % of the responders consisted in taking special medicinal drugs just with properties of stress protectors:



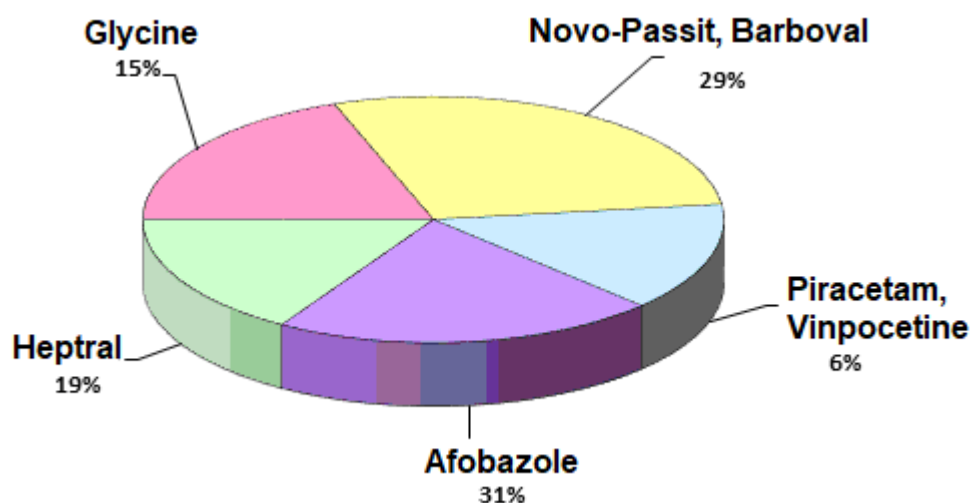
Probably it is the study of special subjects in pharmacology, therapy, psychology, neurology and other clinical departments in the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> years of medical faculties that aroused the professional interest of the above students in the problem of the damaging action of stress on their own health and on the choice of means for correcting this state.

Stress protectors, or antistress drugs, are the special pharmacological group of medicinal drugs that have the advantage of a wide spectrum of central and peripheral defence mechanisms for the central nervous system and all executive organs just in stress conditions.

The mechanism of their action is contingent on physiological stress-limiting mechanisms, which are inherent in the organism. They stimulate natural physiological defence mechanisms by normalization of self-regulation functions, mobilization of autonomic defence reactions as well as by coordination of hormonal-metabolic and bioenergy processes with the functional state of vital organs at all levels of organization: systemic, organ, tissue, cellular, subcellular and molecular.

Here stress protectors are means for both pathogenetic and etiotropic treatment of diseases with stress genesis, limiting responses of stress-realizing systems of the organism [1-2, 5].

Afobazole®, a modern selective nonbenzodiazepine anxiolytic, turned out to be the most popular one among medicinal drugs for anti-stress correction in the students (31 %). Producing its effect on  $\sigma_1$  receptors in nerve cells of the brain this drug stabilizes GABA/benzodiazepine receptors and restores their sensitivity to endogenous inhibitory mediators. Also Afobazole increases the bioenergy potential of neurons and produces the neuroprotective effect (restoring and protecting nerve cells from various pathogenic factors):



The sedative and anxiolytic drug Novo-Passit proved to be popular in 29 %, mostly in the young women. This is a combination drug, whose pharmacological activity is caused by its components: rhizomes and roots of common valerian (*Valeriana officinalis*), herb of melissa (*Melissa officinalis*), herb of common Saint-John's wort (*Hypericum perforatum*), leaves and flowers of common hawthorn (*Crataegus laevigata*), herb of passionflower (*Passiflora incarnata*), multiple fruits of common hop (*Humulus lupulus*), flowers of European elder (*Sambucus nigra*) and guaiphenesin. The majority preferred to combine taking of Novo-Passit with Barboval (a hypnotic drug).

Also popular was Heptral (19 %). It belongs to the group of hepatoprotectors, manifests antidepressant activity, produces choleric and cholekinetic effects, has detoxicative, regenerative, antioxidant, antifibrotic and neuroprotective properties, compensates for a deficiency of S-adenosyl-L-methionine (ademetionine) and stimulates its production in the organism.

Glycine became the drug of choice for struggling against stresses in 15 % of the surveyed students. This is an inhibitory neurotransmitter and regulator of metabolic processes in the brain and spinal cord. This amino acid normalizes processes of excitation and inhibition, increases mental capacity to work, relieves depressive disorders and increased irritability.

The traditional nootropic Piracetam as a stress protector and the drug Vinpocetine for improving their cerebral circulation and cerebral metabolism were chosen by 6 % of the students.

For 10 % of the surveyed students their effective ways for changing from stress situations were as follows: rigorous exercises, visits to gymnasias and fitness clubs as well as other varieties of outdoor activities. Other 10 % of the students preferred communication with their families, relatives and close friends; they wanted to have an opportunity to enjoy a good physical and emotional rest alone or in the circle of their families, to replace or change their stress-producing environment at least for a while, to go in for their hobbies.

Unfortunately, as many as 9 % of the young men and women were confident that smoking and alcohol were the panacea for any stress, self-control being abso-

lutely lost over both stress and the amount and quality of the alcohol (often even surrogate!) drunk and cigarettes (even if they were electronic) smoked.

The habit, induced by stress, to eat an excess amount of food that as a rule does not meet criteria of healthy, correct, balanced and sound nutrition at all is by far a mutually confounding factor; it was done by 6 % of the surveyed students.

We found an interesting fact: 5 % confessed that in difficult stress situations they were not able to take decisions by themselves and applied for professional help of psychologists and psychoanalysts.

### Conclusions

Results of the conducted study provide strong evidence that all students are more or less subjected to stress situations. On the basis of our questioning we found out that the main stress-producing factors for medical students were as follows: academic and family problems, conflicts with friends as well as bad living conditions. Analysis of the findings revealed that taking of special anti-stress medicinal drugs constituted a greater part among ways for relieving stress. Our survey showed that the amino acid Glycine and the tranquillizer Afobazole in the young women and the sedative and hypnotic drug Barboval in the young men were the most popular medicines for preventing and treating stress. Also popular in the modern young people are non-drug ways for increasing their stress resistance, but some of these methods, unfortunately, do not meet principles of a healthy lifestyle.

### References

1. Карнаух Э.В. Антистрессовая кардиопротекция: монография. – Х: ТОВ «Планета-принт», 2017. – 117 с.  
URI:<http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/17855>
2. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. – Харьков: ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
3. Физиология стресса [Электронный ресурс] – Режим доступа к ресурсу: [http://magicspeedreading.com/books/a\\_zdorov/food\\_stress/stress\\_002.html](http://magicspeedreading.com/books/a_zdorov/food_stress/stress_002.html)
4. Природа и причины стресса [Электронный ресурс] – Режим доступа к ресурсу: <http://kak-bog.ru/prichiny-stressa>
5. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ред. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.]). – Київ, 2018. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. Розділ 5. Лікарські засоби, що застосовуються у лікуванні розладів психіки та поведінки. Розділ 6. Неврологія. Лікарські засоби.

# **STUDY IN THE FIELD OF INVESTIGATION OF TABLETS IN THE BASE OF DRIED CONCENTRATE OF LICORICE ROOT AND FRUIT OF ROSEHIP**

Shomaksudova M.O., Abdizhalilova Z.H., Tolaganov A.A.  
Uzbekistan, Tashkent Pharmaceutical Institute

The results of the research technology tablets based on dry extract of licorice root and hips, which have anti-inflammatory effect. The optimal composition of tablets based on dry extract of licorice root and hips, was selected and the basic physical and mechanical parameters of the technological properties of the pressed mass and tablets were studied.

**Key words:** tablets, additional elements, scientific and technical procedure, granulation.

Результаты исследования технологии таблеток на основе сухого экстракта корня солодки и плодов шиповника, которые оказывают противовоспалительное действие. Для выбора оптимального состава таблеток на основе сухого экстракта корня солодки и плодов шиповника изучены основные физико-механические параметры технологических свойств прессованной массы и таблеток.

**Ключевые слова:** таблетки, вспомогательные вещества, технологический процесс, гранулирование.

The government pays special interest and identify problems in increasing the quality of medicines and providing it with the purpose of identifying problems that need a solution in this process. Despite the achievements in the formation of artificial pharmaceutical costs, the use of pharmaceutical configurations in the base of pharmaceutical material in medical practice is increasing. Providing the population with sluggish, significant biological effective, inexpensive medical products, the use of regional material, which does not cause allergies, is considered one of the primary trends. One of the lines of resolution of this difficulty is considered the reasonable use of pharmaceutical plant growing in our republic. Already after our republic acquired independence in the manufacture of finished pharmaceutical money, like all without exception, several household leftovers were built, the presence of the correct application of our internal abilities, one of the important problems of providing our country with high-quality pharmaceuticals. Today, studies are being conducted in the republic in accordance with the study of pharmaceutical plants, the isolation of their biologically active elements, the determination of their pharmacological effects and the formation of their pharmaceutical configurations in the database of biologically active elements. In the case of treatment, we found that it is necessary to study the composition and technology of the form of anti-inflammatory drugs based on the obtained substance of dry licorice extract, which can take the place of expensive, anti-inflammatory drugs with anti-inflammatory effect and many higher therapeutic efficacy.

**The aim of the study** is to develop a type of drug in the pill, which has anti-inflammatory active effect and has a high therapeutic effect.



**Part of the experience.** In determining the quality of tablets, it is important to investigate the physic-chemical and technological characteristics of the compressed mass, to choose the type and number of additional elements used in the scientific base. The main influencing elements contained in the manufacture of tablets were considered the scientific and technical qualities of compressed mass taken in the balance of dried sour cream concentrate, dried licorice concentrate (1: 0.5) physico-chemical and scientific and technical qualities of a substitute and compressed mass when forming the composition and tablet technology are as follows:

- Low density (the calculated service role was determined with the support of the 545-AK-3 device);

- Sale (scientific and technical equipment "Mariupol" was investigated in the device VP 12 A manufacturing company);

- The essence of the packing (in accordance with the method mentioned in XI AD, the hole diameter was applied 1000, 500, 200, 150, 125 MKM Li "Haver & Boecker mesh set);

- Residual moisture content in the substitution moisture and compressed mass (the device that determines the moisture content of the Japanese company "Keet";

- Conditioning and numerical analysis of the biological active element (Agilent Technologies (USA) spectrophotometric method by Agilent-8453 was carried out in a spectrophotometric instrument) and ENGROSSH; the results of the numerical analysis of the finished product existed provided by precise processing according to aspects of the *hostess*.

The study was conducted in this direction, the foreign organization is listed above and below:

- o Powder about a method that studies hairiness density -545-AK-3:
- o Sum of sieve - Haver & Boeker,
- o Looseness testing equipment -VIP 12 a;
- o Spectrophotometer -T80 + UV / VIS;
- o Analytical balance -XT 220APrecisa;
- o Tests on thawing tablets -SotaxAT7;
- o Tests on the disintegration of tablets -SotaxDT2CH-4123;
- o Ultrasonic water bath -Branson5510E-MT
- o Magnetic mixing -RCTbasicKikaLab;
- o Thermostat - TS-80m-2;
- o Vacuum drying -Zanussi;

Other laboratory special equipment and implement were also used.

Scientific and technical qualities of substitution and consistency for the purpose of an academic explanation of the technology of tablets: fractional structure, friable saturation, friability, residual moisture, similar characteristics were investigated according to the methods shown in the proper literature.

**The content of the fraction.** Depending on this indicator, it is possible from the abstract side to argue the water solubility of the mass and the duration of the mass of the capsule, its property. Than less difference among fractions, the beloved will become more purposeful. The pressing procedure takes place in one norm, the

changes in the mediocre weight of the tablets are not traced in any way, and it is located in the degree of regulatory demand. If the difference among the fractions is significant, in this case, the most frequent changes can be traced in a typical tablet mass.

The medical product has a different level of dispersion, being in such a case of an element, electrochemically synthesized or acquired in the base of plants. Understanding the fractional composition of the elements will help to choose from their promises with a view to small in the manufacture of tablets. Significant actual significance has a suitable selection of the method of receiving additional elements and tablets that enter into the structure of the tablet, the application of the granularization method according to purpose, the correct determination of residual moisture mass.

The fractional structure of substitutes was determined according to XI DF. The essence of the definition: the amount of 100 g of the checked content is calculated as a percentage of the fractions of 0.001 g. is weighed with accuracy after the vibrations of the company "Haver & Boecker" in the complete set of sieves, vibrating for 5 minutes with the speed of 350 rad / s in the vibrator. The acquired results are presented in Table 1.

**Looseness:** hypertrichosis is one of the key indicators that it is possible to establish the presence of the formation of the technology of solid types of drugs. The accuracy of the dosage depends on the friability of the element, filling the capsule. It is possible to pre-establish the generally accepted measures of the activities of machines and high-quality indicators of the finished product, thus, just as the division of mass in tablet machines into doses is performed according to the relationship to the volume. For this reason, the flow ability of the mass is one of the most significant characteristics. Vagueness is inseparably connected with the shape, size, and density of hairiness, residual moisture and electrical properties of the particles. According to the information given in the literature, powders for their fragility can be divided into the following groups:

"Excellent" - 8.6-12.0 g / s;

"Good" - 6.6-8.5 g / s;

"Satisfactory" -3.0-6.6 g / s;

"Unsatisfactory" -1.0-2.0 g / s;

"Extremely unsatisfactory" -1.0 G / S.

The results of the experiment are presented in the table.

**Determination of the angle of natural difference.** Moreover, the natural angle of retreat determines the internal friction of the particles by expressing the properties of the fertilizer powder. For the purpose of the materials used, which show excellent hypertrichosis, it will be 25-35 °, for materials used with satisfactory friability - between 60-70 °. Similarly, the smaller the angle of natural deviations of the amount of powder, the more friability will be. Equally, as a rule, if an insignificant part of the powder (150 micron or less) encapsulates 15-25% of the mass, in this case, you can take a direct capsule from such powder, it is enough to add antifriction agents and normalize the remaining wet lye to improve them. If the amount of small fractions reaches 80% or more of tarragon, the looseness of such a mass of the mass will be

worse, from which it will be necessary to add auxiliary substances and use the germination method to extract high-quality capsules.

In the device VP - 12, the substitutability and indestructibility of consistencies and the angle of natural difference were determined, the stretching of 100 g of the mass was placed in a colander for 20 seconds it was tight, then the bottom tap was opened, and a stopwatch controlled the mass. Friability was calculated according to the following equation:

$$V_{\text{friability}} = \frac{m}{t - 20}$$

Here you can see

$V_{\text{friability}}$  - crumbly mass, g / s .10<sup>-3</sup>;

m - Weight of mass laid in the vessel g;

t - Spent time for mass flow

20 - Elapsed time for mass density

Moreover, the natural angle of retreat determines the internal friction of the elements by formulating qualities to enrich the powder. To determine the natural deflection angle of the powder, 100 g of the powder is drawn out and placed in a funnel. Already after that, it is allowed to pass unhindered through the box and the opening of the hampa. Based on the base and height of the formed slope, the deflection angle is measured. Detection is returned 5 times, and a moderate result is obtained. Acquired results are presented in a table in which the composition of substitutes, poor plasticity and natural deflection angle. As a result, it was established that it is advisable to supplement auxiliary substances in the composition of the pressed mass and use the germination method.

**The density of towels** is determined by the relationship of the mass of the substance to the unit size occupied. The density of towels directly depends on the shape, volume, porosity, density and moisture of the substance. Powders have all chances to be classified in a subsequent way depending on the density of hypertrichosis: PH > 2000 kg / m<sup>3</sup> - paste; 2000 > PH > 1100 kg / m<sup>3</sup> - heavy; 1100 > p -> 600 kg / m<sup>3</sup> - medium; PH < 600 kg / m<sup>3</sup> - light. According to the information presented in the literature, the friability of elements with a high density of hairiness will be provided, if this indicator is insignificant, excipients with a higher density of hairiness are added, and in addition, a wet filtration method is used. Loose density can be established by various equipment. Crumbly density of substitutes and their consistency were determined in the tool 545-AK-3 and the diameter of the hole of the lithium form 25 mm. For this, parchment paper is laid out on the configuration and filled with mass, the excess mass is ejected onto the configuration using a chisel, and the mass is pulled into the configuration. The procedure is returned 3 times, and using the following equation is a loose density.

$$\rho_{\text{friability}} = \frac{m}{V}$$

P - Crumbly density, kg / m<sup>3</sup>;

m - Weight of the mass in the mold, g;

V - Volume of the mold.

Acquired results presented in the table, which demonstrated that the test mixture has a positive friable density.

Residual moisture mass properties of the technologist significantly affect the high-quality performance of tablets. Gradually disappearing moisture is specific to each mass and can be detected through experiments. Disappearing moisture determined by the difference in Libra shown in the state pharmacopoeia. For this, the pre-dried and deliberate bottle box put directly measured and dried down to constant weight (temperature, exact weight measured and drying conditions shown in private products). Next, the tube cooled by the tire for 50 minutes on the eccentric, and the lid closed and tensioned again. The first weighing carried out within 2 hours after drying. The following pictures taken every hour. This method takes a large amount of time, despite the fact that it is soda and accurate. Therefore, for this period, methods of rapid detection are used (expert method). The only method used in practice is that it should be installed with the support of a moisture meter released by the Japanese company Kett. This method based on determining the Libra difference and based on sensitive scales. It has been established that the technological qualities of the mixture are not to the necessary degree (the value of the difference in fractions), thus equally as the number of bioactive substances is less than 50 mg, it is necessary to use the traditional method (raw granulation). As in capsule technology with a complex formula, it is possible to ensure dose uniformity not at the required level.

**1-table**

**Substations and their mixtures the results of the study of technological properties**

<b>№</b>	<b>Technological parameters and unit of measurement</b>	<b>Dry extract of licorice</b>	<b>Dry extract of rose hips</b>	<b>Mixture (1: 0,5)</b>
1	Appearance	Brown, thin-tolerant	Brown, thin-tolerant	Brown mixture
2	Fraction composition, micron			
	+1000	12,86	9,02	11,2± 2,98
	-1000+ 500	27,14	38,10	28,8 ±3,27
	- 500+ 250	18,78	11,42	21,1± 2,66
	-250+ 150	19,30	21,00	17,4± 2,09
	- 150+125	12,00	17,78	14,1±3,02
	-125	9,92	11,70	7,4±2,86
3	Loose Density, kg / m <sup>3</sup>	420,8	542,0	0,560±1,32
4	Friability, 10-3 кг / c	-	-	-
5	The natural angle of deflection, degrees	38,0	49,0	42,0
6	The density ratio	3,67	4,0	3,9
7	Pressing, H	9,04	11,50	13,0 ±3,52
8	Residual moisture (700), %	4,04	2,50	3,60 ±2,90

## Conclusion

Thus, because of the experiment, the most optimal structure of the tablets was determined: a porous substance — MKS — used; calcium stearate used as an antifric-tion substance.

Potato starch - DST 7699-78;

Monogidrate lactose - 49-63-95 DST;

Calcium Stearate TSH 6-09-129-75.

Physical and mechanical parameters of tablets also studied and positive results achieved.

### List of used literatures:

1. Уссуббаев М.У., Рахимова Г.Р., Маманазарова М. Шамоллашга карши таблетка доритуринингтехнологияси //Материалы научно практической конференции «Итеграция образования, науки и производства в фармации» -Ташкент, 2007. С-66
2. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Исследования распадаемости таблеток “Глигисцин” поляризационо – оптическом методом // Харьков 2008 С-79;
3. Махкамов С.М., Махмуджонова К.С., Новые вспомогательные вещества - Тошкент: Ўзбекистон Миллий энциклопедияси 2006 с-51
4. Махмуджонова К.С., Ризаева Н.М. Оптимальный гранулометрический состав массы // Фармацевтика журналы Тошкент, 2005 №4 Б. 33-35

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СТАНДАРТИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОГО ФИТОПРЕПАРАТА

Абдуллабекова Н.А., Абдуллабекова В.Н., Алимova Л.Н.

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика  
Узбекистан

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения доля фармацевтических препаратов растительного происхождения в общем объеме лекарственных средств в ближайшие десять лет составит более 60 %. На мировом фармацевтическом рынке широко представлены такие фитопрепараты, как Тонзилган, Синупред, Мастодинон, Климадинон, Канефрон, Гелариум фирмы Бионорика (Германия), Иммунал, Персен, Простамол фирмы LEK (Словения) и Табакс фирмы Sopharma (Болгария).

Получение фитопрепаратов из растений, обеспеченных достаточной сырьевой базой, разработка научно - обоснованных точных и валидированных методик контроля качества и их стандартизация является весьма актуальным направлением фармацевтической науки. К числу растений, перспективных в плане производства фитопрепаратов, относятся широко распространенные на территории Республики Узбекистан шалфей лекарственный – *Salvia officinalis*, крапива двудомная – *Urtica dioica* и солодка голая – *Glycyrrhiza glabra* L.

Указанные лекарственные растения в настоящее время разрешены к широкому применению в медицинской практике. Ранее были проведены исследования по разработке на их основе рациональной лекарственной формы в виде жидкого экстракта с противовоспалительным, отхаркивающим и кровоостанавливающим действиями и изучению биологически активных соединений [1-6].

Настоящая работа посвящена изучению химического состава, в частности флавоноидов, с целью разработки методики стандартизации фитопрепарата с использованием современной тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии [7-9].

**Материалы и методы.** Изучение флавоноидов жидкого экстракта проведен методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) используя пластинки «SilufolUV-254» (Чехия) и “Sorbfil” ПЭТФ (10x10) УФ-254 (силикагель СТХ-1БЭ). В качестве системы растворителей использованы: хлороформ – метанол (19:1); хлороформ–метанол (9:1); хлороформ–метанол (4:1); н – бутанол–пиридин–вода (6:4:3) и этиловый спирт–толуол (2:3). Хроматографирование осуществляли восходящим методом. При проявлении хроматограмм в качестве детектора был использован 5% спиртовой раствор алюминия хлорида и 10% раствор натрия гидроксида. Проявление пластинок осуществляли путем нагревания их в течение 2–3 мин в сушильном шкафу при температуре 100–105°C. В качестве веществ-свидетелей использованы РСО рутина и кверцетина (пятна приобретают ярко-желтую окраску и желтую флуоресценцию в видимой области УФ–света).

Наиболее оптимальное разделение флавоноидных соединений наблюдалось при использовании системы растворителей этиловый спирт–толуол в соо-

тношении 2:3. Были идентифицированы индивидуальные флавоноиды - рутин и кверцетин с  $R_f=0,45$  и  $R_f=0,78$ , соответственно.

Содержание рутина и кверцетина в экстракте жидком определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [91,99,100] в хроматографе фирмы Agilent Technologies 1200 series с УФ детектором и с колонкой Eclipse XDB C18, размеры 4,6×250мм с внутренним диаметром 5μм в следующих условиях: поток – 1,5мл/мин, температура колонки – 45<sup>0</sup>С, длина волны – 280 нм, приготовление буфера – 0,5% ортофосфорная кислота, мобильная фаза А – буфер, мобильная фаза В – метанол.

#### Градиентная программа

Время (мин)	Мобильная фаза А	Мобильная фаза В
0	75	25
7	30	70
10	30	70
12	75	25
15	75	25

Приготовление стандартного раствора рутина и кверцетина: по 25 мг (точные навески) стандартных образцов рутина и кверцетина помещают в мерную колбу емкостью 50 мл и растворяют в 70% этаноле, 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки 70% этанолом, раствор перемешивают (концентрация 0,05мг/мл)

Приготовление образца: 5 мл экстракта жидкого помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят до метки 70% этанолом.

В инжектор хроматографа вводили по 20 мкл стандартного раствора рутина, кверцетина и испытуемых растворов и проводили хромото-графирование. Полученные хроматограммы стандартного раствора модельной смеси рутина и кверцетина, а также испытуемого раствора представлены на рисунках 1 и 2.

#### Результаты и их обсуждения

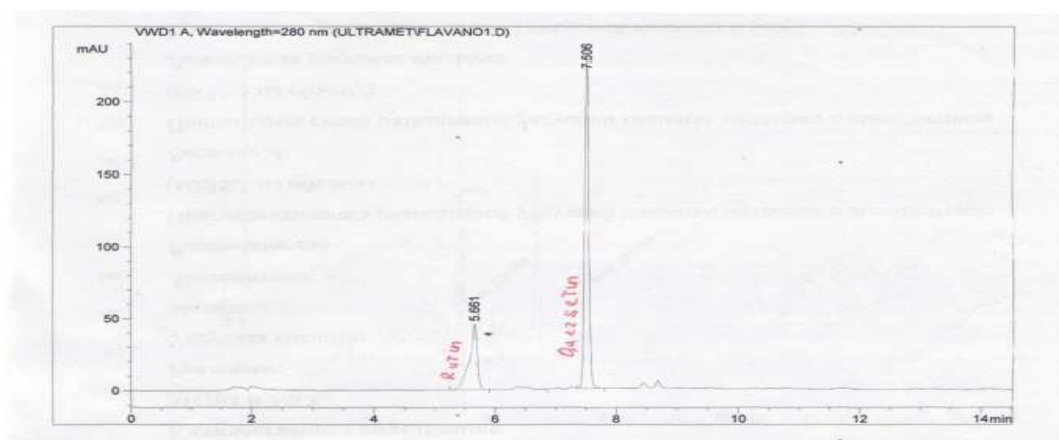


Рис.1. Хроматограмма стандартных растворов рутина и кверцетина

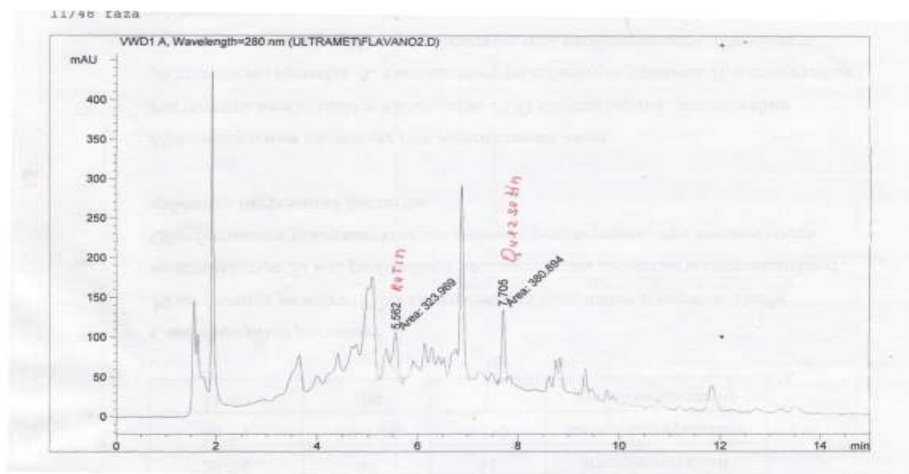


Рис.2. Хроматограмма испытуемого раствора

Из представленных хроматограмм видно, что время удерживания рутина и кверцетина составляет 5,6 и 7,5 мин, соответственно.

Содержание рутина и кверцетина в препарате в процентах вычисляют по следующей формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot V \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V}$$

Где,  $S_0$  – площадь пика рутина и кверцетина на хроматограмме стандартного раствора;

$S_1$  – площадь пика рутина и кверцетина на хроматограмме испытуемого раствора;

$a_0$  – масса навески РСО рутина и кверцетина, мг;  $V$  – объем препарата, взятого на анализ, мл;  $P$  – содержание основного вещества в РСО рутина и кверцетина, в %;

Результаты проведенных исследований и метрологические характеристики ВЭЖХ метода анализа представлены в таблице 1.

Таблица. 1.

Результаты количественного определения рутина и кверцетина в жидком экстракте и метрологическая характеристика методики анализа (при  $f=4$ ;  $t=2,78$ ;  $P=95\%$ )

№	$X_i, \%$	$\bar{X} \%$	$S^2$	S	$\Delta X$	$\Delta \bar{X}$	$\pm \epsilon, \%$
1	0,176	0,1808	0,0000122	0,00349	0,0097	0,00434	2,4
2	0,179						
3	0,181						
4	0,183						
5	0,185						
1	0,089	0,092	0,0000045	0,00212	0,0059	0,00263	2,8
2	0,091						
3	0,092						
4	0,094						
5	0,094						

Как видно из таблицы 1 содержание рутина и кверцетина составляет в среднем 0,18 % и 0,09%, а ошибка метода  $\pm 2,4\%$  и  $\pm 2,8\%$  соответственно.



## Выводы

В результате проведенных ТСХ исследований по изучению химического состава экстракта жидкого из местного сырья шалфея лекарственного, крапивы двудомной и солодки голой идентифицированы вещества флавоноидного характера - рутин и кверцетин.

С использованием ВЭЖХ метода анализа разработана унифицированная методика качественного и количественного анализа жидкого экстракта, позволяющая объективно оценить качество продукции.

Установлено содержание рутина (0,18 %) и кверцетина (0,09%) в лекарственной форме и изучена метрологическая характеристика разработанной ВЭЖХ методики анализа. Ошибка метода при этом не превышает  $\pm 2,8\%$ .

## Литература

1. Алимova Л.Н., Абдуллабекова В.Н. Получение и стандартизация экстракта жидкого против туберкулёза //3-Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием. «Молодая фармация – потенциал будущего». -Санкт-Петербург, 2013. Часть 1. -С.225.

2. Турсунова М.Х., Алимova Л.Н., Абдуллабекова В.Н. Доклинические исследования жидкого экстракта «Урглисал» // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2014, №4

3. Алимova Л.Н., Абдуллабекова В.Н., Юнусходжаева Н.А. Определение аскорбиновой кислоты методом ВЭЖХ // Вестник Южно-Казахстанской государственной академии, Республиканский научный журнал, 2014. -№3 (68). -С.37-39

4. Алимova Л.Н., Абдуллабекова В.Н., Абдуллабекова Н.А. Терпеноиды экстракта жидкого «Урглисал» // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення,перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – 372 с. – Серія «Наука». –С.148-149

5. Абдуллабекова В.Н., Алимova Л.Н. Определение глицирризиновой кислоты методом ВЭЖХ // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів Матеріали і міжнародної науково-практичної конференції Харків реєстраційне посвідчення укрінтеї №620 від 30 вересня 2016 року, Харків НФаУ, 2017. -С.26-28

6. Мелиев А.А., Алимova Л.Н., Абдуллабекова В.Н.,Тиллаева Г.У. Изучение биологически активных веществ экстракта жидкого полученного из растений Республики Узбекистан // Ежемесячный научный журнал «Scientific-researches» –Кишинев, 2017.-№6.-С.27-32

7. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А.Северцева. - Санкт-Петербург: СпецЛит. - 223 с.

8. Обзор физико-химических методов стандартизации настоек, экстрактов и эликсиров в ведущих странах Европы и Америки / Зенкевич И.Г., Багирова В.Л., Сокольская Г.А., Нечаева Е.Б. и др. // Фармация.- Москва, 2002.-№ 1.-С. 43-45.

9. Определение количественного содержания основных флавоноидов листьев и стеблей *rhododendron Adamsii* методом ВЭЖХ / Н.И. Комарова, А.Д. Рогачев, Е.И. Черняк и др. // Химия природ. соед. -Ташкент, 2009,- №.1, -С.26-29.

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Абидова А.Д.<sup>1</sup>, Цеомашко Н.Е.<sup>1</sup>, Ирискулов Б.У.<sup>1</sup>, Цай Е.А.<sup>2</sup>.  
Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Узбекистан<sup>1</sup>  
Центр передовых технологий, г.Ташкент, Узбекистан<sup>2</sup>

Фотодинамическая терапия (ФДТ) основана на взаимодействии трех нетоксичных компонентов - фотосенсибилизатора (ФС), способного селективно накапливаться в опухолевых тканях, света и кислорода. В основе метода лежит способность ФС при облучении светом определенной длины волны вызывать деструкцию опухолевой ткани. На сегодняшний день в мире имеются сотни исследовательских центров, занимающихся изучением ФДТ злокачественных опухолей, а также некоторых неопухолевых заболеваний человека [1, 2, 3, 4]. В фотохимической реакции перенос энергии происходит из возбужденного триплетного состояния ФС на молекулярный кислород с образованием синглетной формы кислорода, который активно реагирует с ненасыщенными липидами, холестерином, боковыми группами б-аминокислот и другими биомолекулами. Эффективность фото повреждения в значительной степени связана с внутриклеточной локализацией ФС, поскольку время жизни синглетного кислорода составляет менее 0,04 микросекунды, и за время своего существования он может мигрировать на расстояние не более 20 нм [5, 6, 7, 6, 8]. Поэтому первичными мишенями цитотоксического действия ФС являются субклеточные структуры, в которых он локализуется при облучении [14, 15]. Большое значение для понимания механизмов ФДТ имеют закономерности поступления ФС в клетки, его распределение по различным клеточным органеллам, а также форма вызываемой им клеточной гибели. Однако несмотря на то, что фотофизические и химические свойства ФС изучены достаточно полно [16], цитологические аспекты ФДТ изучены значительно меньше. Исследование цитотоксичности *in vitro* представляет собой относительно новую область оценки безопасности лекарственных средств. Можно надеяться поэтому, что дальнейшее изучение молекулярно-клеточных механизмов цитотоксичности новых препаратов будет способствовать развитию ФДТ.[10, 11]

Нами было изучено цитотоксическая активность препаратов псоралена и псоберана выделенные из листьев *Ficus carica L.* семейства *Moraceae*, (которые несколько десятилетий используются в медицине для лечения витилиг, микозов, псориаза и гнездовой плешивости.) культурах нормальных и патологически трансформированных клеток (клетки рака гортани Нер-2, рака шейки матки HeLa, нормальных клеток печени- гепатоцитов и клеток соединительной ткани - фибробластов).[12]

**Результаты и их обсуждения.** Проведён скрининг фурукумаринов[13,14] – псоралена и псоберана на двух типах злокачественно-трнсформированных клеток человека – культуре клеток карциномы гортани (Нер-2) и культуре клеток рака шейки матки (HeLa). Токсичность и пролиферативную активность на клетках проводили с использованием нейтрально-красного метода. В качестве

положительного контроля на цитотоксичность использовали высокотоксичный препарат Cisplatin (Индия). В качестве отрицательного контроля служили клетки, в которые вносили только среду культивирования (табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Воздействие веществ на HEp-2 ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

Процент подавления роста клеток фибробластов, %									
Вещества мкг/мл.	0,7	1,5	3,0	6,0	12,5	25,0	50,0	100,0	200,0
Псоберан	0	0	0	0	2,0±0, 02	9,5±0, ,6	14,02 ±0,1	24,4± 0,4	68,1± 0,5
Псорален	0	0	0	4,1±0, 05	11,5±0, ,05	21,2± 0,1	32,7± 0,3	42,5± 0,5	82,3± 0,5
Cisplatin	0	9,5±0, 01	19,9±0, ,05	40,0±0, ,15	55,0±0, ,2	69,5± 0,4	72,4± 0,6	90,8± 0,9	96,4± 0,9

*Примечание:* достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки

Как видно из таблицы 1., исследуемые фурукумарины ингибируют рост клеток HEp-2 начиная с концентрации 50 мкг/мл и выше, и менее токсичны для данного типа клеток по сравнению с препаратом Cisplatin, при этом псорален проявил большую ингибирующую активность по сравнению с псобераном.  $IC_{50}$  псоралена для клеток HEp-2 находится в пределах 100,0 мкг/мл.  $IC_{50}$  псоберана для клеток HEp-2 находится в пределах 150,0- 170,0 мкг/мл.

**Таблица 2.** Воздействие веществ на HeLa ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

Процент подавления роста клеток гепатоцитов, %									
Вещества мкг/мл.	0,7	1,5	3,0	6,0	12,5	25,0	50,0	100,0	200,0
Псоберан	0	0	0	0,6±0, ,01	3,5±0, 01	12,0±0, ,2	27,6± 0,5	38,4±0, ,5	76,5±0, ,6
Псорален	0	0	0,9±0, ,01	2,8±0, ,01	5,5±0, 01	19,5±0, ,2	40,5± 0,5	52,5±0, ,5	94,7±0, ,8
Cisplatin	0	8,8±0, ,02	23,5± 0,1	51,0± 0,2	59,0±0, ,1	70,9±0, ,2	80,5± 0,5	100,0± 0,5	100,0± 0,5

*Примечание:* достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки

Как видно из таблицы 2., исследуемые фурукумарины ингибируют рост клеток HeLa начиная с концентрации 25 мкг/мл и выше, и менее токсичны для данного типа клеток по сравнению с препаратом Cisplatin, при этом псорален проявил большую ингибирующую активность по сравнению с псобераном.  $IC_{50}$  псоралена для клеток HeLa равна 100,0 мкг/мл.  $IC_{50}$  псоберана для клеток HeLa находится в пределах 125,0 – 150,0 мкг/мл.

Кроме раковых клеток проведён скрининг фурукумаринов – псоралена и псоберана на двух типах нормальных клеток млекопитающих – культуре клеток фибробластов (ККФ) и первичной культуре клеток гепатоцитов (ПКГ). Были

получены первичные культуры клеток ККФ и ПКГ. Токсичность и пролиферативную активность на клетках проводили нейтрально-красным методом. В качестве положительного контроля на цитотоксичность использовали высокотоксичный препарат Cisplatin (Индия). В качестве отрицательного контроля служили клетки, в которые вносили только среду культивирования (табл. 3, 4).

**Таблица 3.** Воздействие веществ на ККФ (М ± м, n = 6)

Процент подавления роста клеток фибробластов, %								
Вещества мкг/мл.	0,7	1,5	3,0	6,0	12,5	25,0	50,0	100,0
Псорален	62,5±0,15	68,0±0,45	59,0±0,22	60,9±0,25	60,0±0,2	52,5±0,3	62,2±0,4	61,0±0,5
Псоберан	25,0±0,02	52,3±0,32	41,4±0,25	30,7±0,35	32,5±0,2	47±0,29	49,9±0,3	39,7±0,5
Cisplatin	41,7±0,32	45,5±0,19	59,9±0,15	66,0±0,24	78,0±0,5	89,9±0,5	100,0±0,1	100,0±0,1

*Примечание:* достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки

Как видно из таблицы 3., исследуемые фурукумарины ингибируют рост клеток кожи и соединительной ткани даже в низких концентрациях 0,7-12,5 мкг/мл, как и препарат Cisplatin, при этом псорален проявил большую ингибирующую активность по сравнению с псобераном.  $IC_{50}$  псоралена для клеток фибробластов находится в пределах 25,0 мкг/мл.  $IC_{50}$  псоберана для клеток фибробластов находится в пределах 50,0 мкг/мл.

**Таблица 4.** Воздействие веществ на ПКГ (М ± м, n = 6)

Процент подавления роста клеток гепатоцитов, %								
Вещества мкг/мл.	0,7	1,5	3,0	6,0	12,5	25,0	50,0	100,0
Псорален	51,0±0,22	61,6±0,31	56,4±0,30	51,7±0,20	53,9±0,3	60,1±0,4	40,3±0,1	54,8±0,2
Псоберан	26,4±0,05	48,2±0,2	38,3±0,12	25,1±0,23	39,9±0,2	50,8±0,2	26,4±0,1	42,0±0,2
Cisplatin	25,0±0,09	45,8±0,15	45,0±0,18	65,5±0,52	100,0±0,6	88,7±0,3	100,0±0,5	80,2±0,4

*Примечание:* достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки

Как видно из таблицы 4., исследуемые фурукумарины ингибируют рост клеток печени - гепатоцитов также даже в низких концентрациях 0,7-12,5 мкг/мл, как и препарат Cisplatin, при этом псорален проявил большую ингибирующую активность по сравнению с псобераном.  $IC_{50}$  псоралена для клеток гепатоцитов находится в пределах 0,7 - 100,0 мкг/мл.  $IC_{50}$  псоберана для клеток гепатоцитов находится в пределах 25,0 мкг/мл.

## Вывод

Изучение цитотоксической активности препаратов псоралена и псоберана на культурах нормальных и патологически трансформированных клеток (клетки рака гортани Нер-2, рака шейки матки HeLa, нормальных клеток печени- гепатоцитов и клеток соединительной ткани - фибробластов). Для всех типов клеток выявлены показатели IC<sub>50</sub> препаратов псоралена и псоберана. Установлено, что IC<sub>50</sub> препарата псорален в концентрации 100 мкг/мл вызывает 50% гибель злокачественно-трансформированных клеток, в то время как псоберан активен только в концентрации в 2 раза больше.

## Литература

1. Ackroyd R, Kelty C, Brown N. The history of photodetection and photodynamic therapy // *Photochem Photobiol.* – 2001. – 74. – С. 656–69.
2. Aw JGA, et al. In Vivo Mapping of Eukaryotic RNA Interactomes Reveals Principles of Higher-Order Organization and Regulation // *Mol Cell.* – 2016. – 62. – pp. 603–617.
3. Bansal S., Sahoo B., Garg V. Psoralen-narrowband UVB phototherapy for the treatment of vitiligo in comparison to narrowband UVB alone // *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* – 2013. – 29, -6. – pp. 311–317.
4. Brown SB, Brown E. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment // *Lancet Oncol.* – 2004. – 5. – pp. 497–508.
5. Chopra B., Dhingra A. K., Dhar K. L. *Psoralea corylifolia* L. (Buguchi)—folklore to modern evidence: review // *Fitoterapia.* – 2013. -90. – pp. 44–56.
6. Hsieh M.-J., Chen M.-K., Yu Y.-Y., Sheu G.-T., Chiou H.-L. Psoralen reverses docetaxel-induced multidrug resistance in A549/D16 human lung cancer cells lines // *Phytomedicine.* – 2014. -21, -7. – pp. 970–977.
7. Jiang Z., Xiong J. Induction of apoptosis in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells in vitro by psoralen from *Psoralea corylifolia* // *Cell Biochemistry and Biophysics.* – 2014. – 70, -2. – pp. 1075–1081.
8. Jin H., Wang L., Xu C., et al. Effects of *Psoraleae fructus* and its major component psoralen on Th2 response in allergic asthma // *American Journal of Chinese Medicine.* – 2014. – 42, -3. – pp. 665–678.
9. Josefsen L.B., Boyle R.W. Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer? // *Br J Pharmacol.* –2008. –154. – pp.1—3.
10. Lee SJ<sup>1</sup>, Nam KW, Mar W. Effects of psoralen from *Psoralea corylifolia* on quinone reductase, ornithine decarboxylase, and JB6 cells transformation promotion. *Arch Pharm Res.* // - 2011. – 34, - 1. – pp. 31-36.
11. Lu H., Zhang L., Liu D., Tang P., Song F. Isolation and purification of psoralen and isopsoralen and their efficacy and safety in the treatment of osteosarcoma in nude rats. // *African Health Sciences.* – 2014. – 14, - 3. – pp. 641–647.
12. Lu Z. RNA Duplex Map in Living Cells Reveals Higher-Order Transcriptome Structure. // *Cell.* – 2016. – 165. – pp. 1267–1279.
13. M.R. Hamblin, Y.-Y. Huang. Low-level laser therapy in the treatment of pain // *Handbook of Photomedicine / Edited by M.R. Hamblin, Y.-Y. Huang.* – Boca Raton – London – New York: CRC Press. - 2016. – P. 601.

14. Mullen MP, Pathak MA, West JD, Harrist TJ, Dall'Acqua F. Carcinogenic effects of monofunctional and bifunctional furocoumarins. // Natl Cancer Inst Monogr. – 1984. – 66. – pp. 205-210.
15. Silva FS, Oliveira H, Moreiras A, Fernandes JC, Bronze-da-Rocha E, Figueiredo A, Custódio JB, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. Cytotoxic and genotoxic effects of acitretin, alone or in combination with psoralen-ultraviolet A or narrow-band ultraviolet B-therapy in psoriatic patients. // Mutat Res.-2013.-753, -1. –pp. 42-47.
16. Хабриев Р.У. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва. – 2005. - 356 с.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ МУМИЁ АСИЛ-150 МГ

Аминов С.Н., Салихов Ф.Д., Рахматуллаева М.М.

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан

Биологически активные вещества природного происхождения имеют большое сходство с живым организмом, и это объясняет интерес ученых к данной группе веществ в последние годы.

Одним из лекарственных средств природного происхождения, применяемым народной медициной более трех тысяч лет, является мумиё. Это природный смолоподобный продукт биологического происхождения, вытекающий из расщелин скал и гор. Представляет собой бесформенные куски с неравномерно ячеистой или гладкой поверхностью, твердой или упругой консистенции со специфическим бальзамическим запахом. В древности мумиё использовалось для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной, выделительной систем, а также в акушерстве и гинекологии. Эмпирический опыт применения мумиё выявил свойства продукта, позволяющие применять его для биостимулирующего, кровотворного и иммуностимулирующего действия, а также угнетения роста и развития болезнетворных микроорганизмов.

Следует отметить, что из-за отсутствия точных методов анализа мумиё долгое время не применялось в официальной медицине. В связи с этим разработка новых методов очистки и анализа мумиё, изучение физико-химических свойств, создание рациональных лекарственных форм, является актуальной задачей фармацевтической науки. Данная статья направлена на разработку состава и технологии капсул мумиё асил-150 мг. Так как, капсульные лекарственные формы имеют ряд преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами. Поэтому они не только занимают стабильное место на фармацевтическом рынке, но быстрыми темпами развиваются.

Преимущество капсул мумиё по сравнению с таблеточной формой является то, что таблетки в процессе использования имеют следующие недостатки: в период транспортировки таблетки мумиё поглощают влаги с воздуха и меняется цвет их внешности, формы таблеток подвергается к деформации. Были жалобы со стороны больных, употребляющих таблетки мумиё, касающихся неприятного запаха и вкуса таблеток. В связи с этим создалась востребованность разработки капсульной лекарственной формы мумиё асил.

**Цель исследования:** На основе субстанции очищенного мумиё разработать оптимального состава и научно обоснованного капсульной лекарственной формы мумиё асил. Для исследования использована субстанция очищенного мумиё, соответствующего требованиям ФСП 42 Уз -22175941-1575-2017. Фармакологические и клинические исследования показали, что терапевтической дозой капсульной лекарственной формой мумиё является

0,150 г. Это количество в среднем занимает 0,24 см<sup>3</sup> объема. Соответствующие этому-объему капсул приведены в таблице 1.

Таблица 1

Подбор соответствующего размера капсул

Номер капсулы	Средний объем капсулы, см <sup>3</sup>	Объем, занимаемый 150 мг субстанции мумиё, %	Свободный объем, оставшийся в капсуле, %
000	1,37	18,4	81,6
00	0,95	25,2	74,8
0	0,68	35,3	64,7
1	0,5	48,0	52,0
2	0,37	64,8	35,2
3	0,30	80,0	20,0
4	0,21	> 100	–
5	0,13	> 100	–

Как видно из таблицы, в капсулы номерами 4 и 5, определенная терапевтическая доза мумиё не помещается. Требуется применение экспериментов в капсулах №2 и 3. Капсулы с маленькими цифрами способствует повышению количество вспомогательных веществ без необходимости (выше 50%).

С целью определения оптимального состава капсул мумиё асил, определены технологические показатели мумиё в смеси с различными вспомогательными веществами (табл. 2). Для уменьшения гигроскопических свойств мумиё целесообразно в его состав добавлять гидрофобное вещество или адсорбент. Проведенные эксперименты показали, что композиции с добавлением аэросила, по свойствам сыпучести и влагопоглощения дает резкий положительный результат; кроме этого, сыпучая плотность этого состава близка до уплотнения состава и после уплотнения имеет близкое значение. Это говорит о том, что в процессе транспортировке и хранения не происходит уплотнения массы [1,2].

Таблица 2

Технологические показатели композиции, полученные субстанцией мумиё и вспомогательными веществами

№ т/р	Смесь субстанции мумиё 150 мг и вспомогательных веществ	Сыпучесть, г/с	Угол естественного наклона, град. (°)	Сыпучесть плотность, г/см <sup>3</sup>		Свойства поглощения влаги, %
				До уплотнения	После уплотнения	
1	Картофельный крахмал	5,90 ± 0,12	36 ± 5	0,76 ± 0,04	0,56 ± 0,07	9,60 ± 0,16
2	Оксид магния	4,85 ± 0,14	48 ± 5	0,84 ± 0,01	0,52 ± 0,02	5,49 ± 0,15
3	Гидроксикарбонат магния (4MgCO <sub>3</sub> ·Mg(OH) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O)	5,06 ± 0,10	40 ± 5	0,78 ± 0,02	0,50 ± 0,04	4,83 ± 0,12
4	Аэросил А-300	6,92 ± 0,12	32 ± 5	0,56 ± 0,04	0,49 ± 0,07	3,65 ± 0,13
5	Кальций карбонат	6,80 ± 0,14	33 ± 5	0,80 ± 0,02	0,57 ± 0,03	5,60 ± 0,16
6	Кальций дигидрофосфат	5,8 ± 0,14	35 ± 5	0,72 ± 0,04	0,52 ± 0,06	5,1 ± 0,2
7	Лактоза	6,95 ± 0,08	30 ± 5	0,79 ± 0,01	0,59 ± 0,02	8,82 ± 0,11

Дальнейшие исследования показали, что влагопоглощающие свойства, полученные смешиванием мумиё с различными вспомогательными



веществами, зависеть от сыпучести системы. Полученные результаты показали, что с ростом количество влаги в смесях их сыпучесть падает (рис. 1).

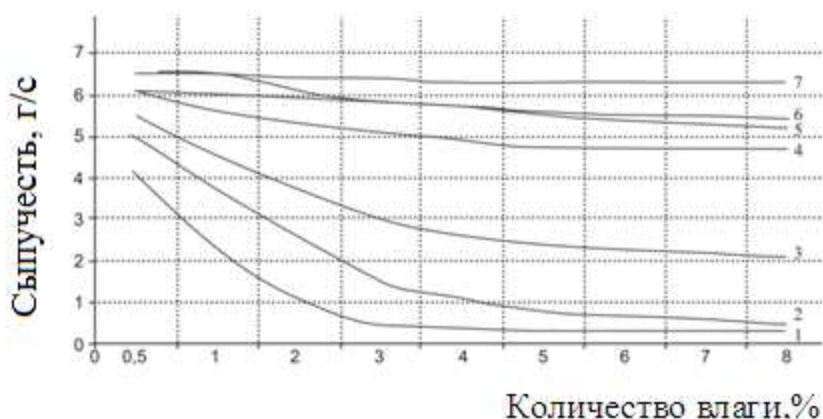


Рис. 1. Зависимость влагопоглощения композиции, полученной смешиванием мумиё с различными вспомогательными веществами от сыпучести.

1- картофельный крахмал; 2- кальций дигидрофосфат; 3-лактоза;4-кальций карбонат; 5-окись магния; 6- магний гидроксид карбонат; 7-аэросил.

Как видно из рис. 1., композиция мумиё полученная с аэросилом, несмотря на высокую влажность сохраняет свою сыпучесть. Это связано тем, что аэросил поглощая с воздуха влагу до 40 % (по сравнению с своей массой) проявляет постоянную сыпучесть.

Следует отметить, что дисперсность аэросила выше, чем дисперсность мумиё; в связи с чем дисперсии аэросила окружают с внешней стороны частиц мумиё и влажность воздуха хемосорбируются силанольной группой (Si-OH) через водородных связей. В результате ограничивается поглощение влаги в частицы мумиё. По приведенным данным литературы, аэросил в интервале концентрации 0,05-1,0% улучшает сыпучесть порошка, а при концентрации 1-2%, проявляет пористость. Учитывая все это, выбор оптимальной концентрации аэросила, дает возможность получения массы с нужной степени сыпучести, сохранения без изменения плотности в процессе хранения, предотвратить затвердения поглощая влаги. Для этого определена сыпучесть массы мумиё с концентрацией добавленного аэросила 0,25; 0,5;1;1,5;2.;2,5; 3,0 и 3,5 % (рис.2).

Результаты исследования показали, что при дроблении аэросила в пределах концентрации 0,25-0,50% сыпучесть композиции растёт в 1,6 раза; в выше этой концентрации сыпучесть снижается в 1,4 раза. Это говорит о том, что концентрация 0,25-0,50% достаточно для применения в качестве антифрикционного вещества – аэросила.

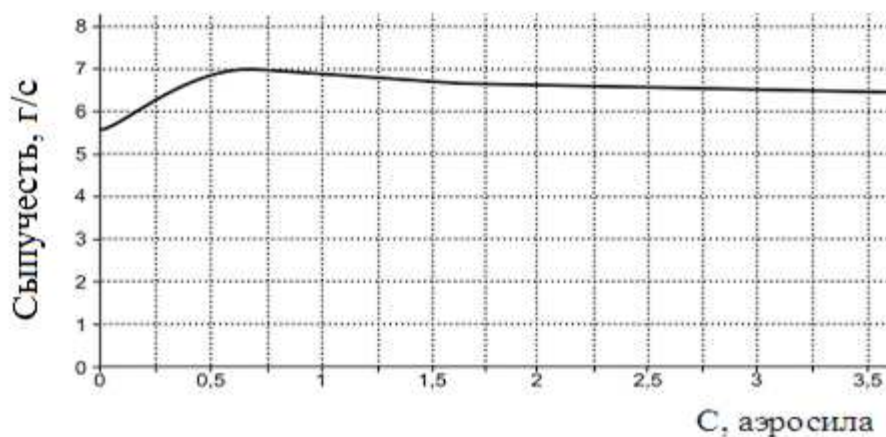


Рисунок 2. Сыпучесть массы мумиё в зависимости от концентрации аэросила

В следующем этапе изучено влияние концентрации аэросила на показатели поглощения воды композицией мумиё с аэросолом. Показатель поглощения мумиё определено при выше отмеченной концентрации аэросила по методике С.А. Носовицкого (рис. 3).

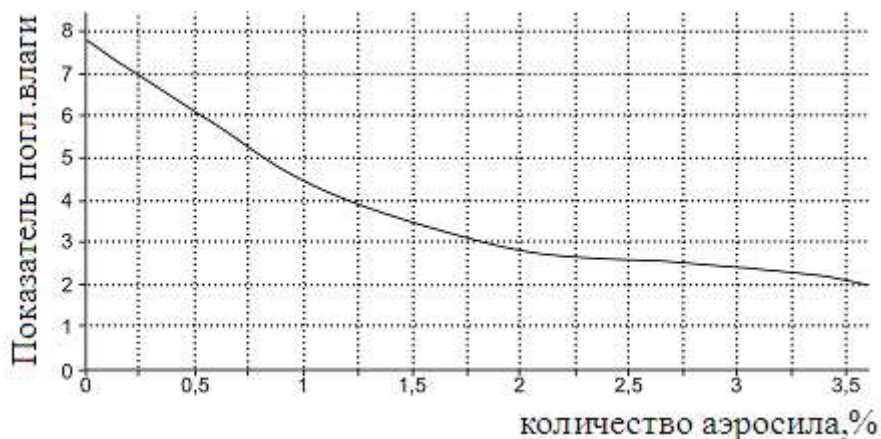


Рис. 3. Зависимость поглощения мумиё от концентраций аэросила

Композиция 2% аэросила с мумиё уменьшает водопоглощение мумиё в 2,8 раза и обеспечивает стабильность композиции даже в неблагоприятных условиях. То есть, при этой концентрации аэросила сыпучесть композиции резко не изменяется, что дает сведения об отсутствии агломерации композиции. Рост количества аэросила (выше 2%) не приведет к резкому изменению показателя водопоглощения, но приведет к повышению сыпучей плотности. А это отрицательно влияет на капсульную массу. Поэтому оптимальной концентрацией аэросила установлена 2%.

Сыпучая плотность аэросильной композиции составляет  $0,32 \pm 0,04$  г/см<sup>3</sup> и эта не может заполнять объем капсулы с номером - 2. С этой целью были выбраны наполнители для этой композиции (табл. 3)

Из приведенных составов из капсул №4 максимальной степени выделялось мумиё, поэтому этот состав определен как оптимальный. Из капсул мумиё наполненных различными наполнителями скорость выделения мумиё определено по методу «вращающаяся корзинка» Условия опыта: растворители - очи-

щенная вода, модель желудочного сока (300 мл), скорость вращения корзинки - 100 об/мин, температура ( $37^0 \pm 2$ ) С.

Таблица 3

Состав капсульной массы, полученной на основе мумиё

Компоненты в составе	Цифра состава и количество компонентов в капсуле (мг)			
	1	2	3	4
Очищенное мумиё	150,0	150,0	150,0	150,0
Аэросил А-300	3,0	3,0	3,0	3,0
Оксид магния	18,0	–	–	–
Гидроксикарбонат магния	–	86,0	–	–
Кальций карбонат	–	–	14,0	–
Кальций дигидрофосфат	–	–	–	40,0

Количество мумиё перешедшее в раствор измерено спектрофотометрическим методом (спектрофотометр UV-1800 Shimadzu), толщина слоя раствора в кювете 10 мл,  $400 \pm 5$  нм длина волны (табл. 4.)

Таблица 4

Время выделения мумиё из капсул, наполненной с мумиё и наполнителями

№	Состав смеси мумиё и аэросила	Время, мин.	
		Очищенная вода (ОВ)	Модель желудочного сока (МЖС)
1	Оксид магния, MgO	20 $\pm$ 3	10 $\pm$ 2
2	Магний гидрокси карбонат, $4MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$	19 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2
3	Кальций карбонат, $CaCO_3$	23 $\pm$ 3	11 $\pm$ 2
4	Кальций дигидрофосфат, $Ca(H_2PO_4)_2$	15 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2

Из таблицы 4 видно, что в очищенной воде и модели желудочного сока капсула, наполненная кальций дигидрофосфатом быстро растворяется. График растворимости приведен на рисунке 4.

Процентное содержание мумиё в одной капсуле рассчитан с помощью нижеприведенной формулы:

$$X_{\%} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 300 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 300}{D_0 \cdot m}, \text{ где}$$

$D_1$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора рабочего стандарта;

m - средняя масса мумиё одной капсулы, мг.

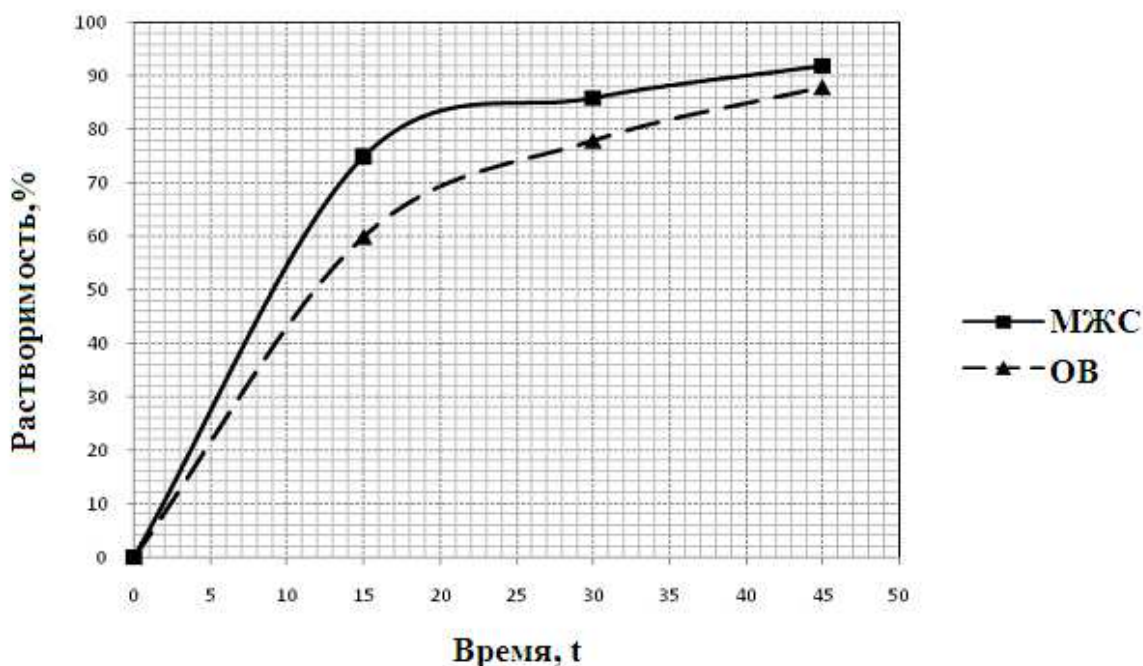


Рис.4. График выделения мумиё мумиё из капсул

Технология получения массы для наполнения капсул: все составные часть пропущены через капронового сито №32. Очищенное мумиё и аэросил взаимно перемещены. К смеси добавлен кальций дигидрофосфат и компоненты между собой хорошенько и равномерно перемешены. Полученная масса использована для заполнения капсул.

Показатели капсулированной массы:

-сыпучесть, г/сек.-5,5-6,5;

-сыпучая плотность, г/см<sup>3</sup> - 0,52-0,53.

Таким образом, на основании физико-химических и технологических исследований выбран состав капсулы мумиё; оптимальный состав:

Мумиё очищенное- 150,0 мг;

Вспомогательные вещества:

Аэросил А300 -3.0 мг;

Кальций дигидрофосфат -40,0 мг;

Кальций стеарат -0,3% от общей массы.

Оболочка №2 твердой желатиновой капсулы имеет массу-7 мг

Средняя масса наполненной капсулы -200 мг±10%.

Метод прямого капсулирования массы без грануляции является экономичным и имеет следующие преимущества: не требуется дополнительные оборудования (гранулятор, смеситель и др.), расход энергии меньше, эффективность работы выше. Состав капсулы на основе мумиё является высоко технологичным, даёт возможность прямого наполнения капсул. При разработке выше описанной технологии форма частиц порошка, потеря в процессе измельчения и количественное соотношения веществ учтены. Наполнение капсул осуществлялось с помощи установки «фетон».

Качественные показатели полученных капсул определены согласно требованиям к лекарственной форме ГФ XI.

Лученные капсулы по внешнему виду, отклонению от средней массы и временем растворимости отвечает требованиям ГФ XI.

Качественные показатели мумиё, содержащееся в составе капсул оценены основными биоактивными компонентами: amino- и гуминовыми кислотами.

Результаты фармакологических и клинических исследований показатели, что выбранный состав капсул является биологически активным.

Микробиологическая частота капсул по ГФ XI с изменением №2 отвечает требованиям, представляемым для нестерильных лекарственных форм.

#### Выводы

1. Установлено, что при добавлении к капсульной массе в качестве анти фракционного средства в количестве 3 мг аэросила влагопоглощения массы уменьшается 2,8 раза, сыпучесть растет в 1,6 раза.

2. Включение в состав капсулы мумиё в качестве наполнителя 40 мг ди- гидрофосфата способствует увеличению растворимости и повышает долю кальция и фосфора в составе массы.

#### Литература

1. Салихов Ф.Д., Мирзаева М.К., Хайдаров В.Р., Аминов С.Н. Уменьшение гигроскопичности субстанции очищенного мумиё / Материалы научно-практической конференции "«Интеграция образования, науки и производства в фармации» Ташкент 2011,-С.165.

2. Салихов Ф.Д., Аминов С.Н. Создание очищенного мумиё и его капсульной лекарственной формы // Роль молодёжи в развитии науки и инновационной деятельности, -Доклады научно-практической конференции.2010, -С.67.

# ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

(обзор литературы)

Артемьев К.В., Войновский Ю.В.

Алматинский региональный онкологический диспансер, Алматы,  
Республика Казахстан

**Актуальность проблемы.** Финальная стадия любого онкологического заболевания всегда сопровождается выраженными расстройствами течения физиологических процессов и связанной с ними симптоматикой, отражающейся в нарушении общей жизнедеятельности больного. Параллельно с этими сдвигами, отчётливо проявляется реакция личности на болезнь, снижается уровень личностного и социального функционирования, выражающийся в психических и поведенческих расстройствах – психотических и непсихотических [8]. Не умаляя важность индивидуального психотерапевтического подхода к больному в отделении паллиативной терапии [4], следует заметить, что во многих случаях его бывает недостаточно, с учётом субъективного осознания пациентом реальных обстоятельств течения болезни, в связи с наличием нарастающей выраженности симптоматики и её крайне тягостного субъективного переживания. Пациент, испытывающий тяжёлый болевой синдром, постоянную тошноту, рвоту, удушье, страдающий упорной бессонницей, или переживающий прогрессирующий упадок сил, просто не в состоянии «услышать» рациональные доводы психотерапевта или психолога, старающихся примирить его с невыносимой реальностью [11].

Ведущей задачей паллиативного лечения онкологических больных является поддержание максимально возможного качества жизни до исхода заболевания. Это включает в себя поддержку обменных процессов (парентеральное или энтеральное питание, коррекция белкового и водноэлектролитного баланса, дезинтоксикация), адекватное обезболивание, (анальгетики, адъюванты, блокады, проводниковые анестезии, нейролиз), борьбу с астеническими проявлениями, применение симптоматической сопроводительной терапии (спазмолитики, антиэметогенные препараты) и некоторые паллиативные хирургические вмешательства. Немалую роль играет коррекция психического состояния, расстройств сна, и, в некоторых случаях, поведения [13].

**Обзор литературы.** Общая стратегия лечения направлена на избавление пациента от физических и душевных страданий, которые сводятся к переживаниям боли, упадка сил, блокированию естественных физиологических процессов на фоне депрессивной оценки утраты прежних возможностей и уровня жизнедеятельности до болезни. Психические расстройства, диссомния, разнообразные неврологические нарушения всегда являются вторичными по отношению к патоморфологическим и функциональным изменениям всего организма в терминальной стадии опухолевого процесса. Ведущим и сквозным клиническим проявлением на фоне токсико-анемического синдрома и других обменных нарушений является грубо выраженная астения – от раздражительной до апатической стадии, за фасадом которой, почти всегда, скрываются тревожные

и тревожно-депрессивные расстройства. Фобические состояния той или иной степени выраженности сопровождают больного, как правило, от момента постановки диагноза до исхода заболевания. Депрессивные расстройства у онкологических больных в паллиативном отделении достигают глубины, требующей подбора и индивидуального назначения подходящего конкретному пациенту антидепрессанта [4]. В терминальной стадии болезни, можно столкнуться с абортивными, или развёрнутыми интоксикационными галлюцинозом, делирием, аменцией. Возможны расстройства глубины сознания от обнубиляции до сопора и комы. Очевидна польза некоторых антипсихотических препаратов и нейроцитопротекторов, улучшающих метаболизм головного мозга, повреждённого общепатологическими сдвигами [10].

Психические и поведенческие расстройства у некоторых больных связаны с хронической наркотизацией, развивающейся вследствие необходимости приёма тех или иных опиоидов для достаточного купирования болевого синдрома. Наркотические анальгетики требуют постепенного повышения доз вследствие привыкания к ним, со временем отмечается снижение их анальгетического эффекта. При прекращении их приёма по тем или иным причинам, наряду с нарастанием болевого синдрома разворачивается выраженная симптоматика абстинентных расстройств, вплоть до делириозных помрачений сознания. Подобные состояния могут также развиваться при нерациональной комбинации истинных опиоидов и их агонистов-антагонистов. Особую важность приобретает индивидуально разработанная для каждого больного стратегия обезболивания и совместная координация усилий лечащего врача, альгезиолога и психотерапевта, поскольку хроническая боль является одним из важнейших триггеров психических расстройств у онкологических пациентов.

Для правильного понимания и выработки эффективной стратегии назначения психофармакологических средств пациентам, находящимся на лечении в отделении паллиативной терапии, необходимо понимать, что у них в подавляющем большинстве случаев, психические расстройства (синдромы) являются не эндогенным психическим заболеванием, а реакцией личности на ситуацию [7]. Это отличает онкобольных от контингента, находящегося на лечении в стационарах психиатрического профиля. Немаловажным фактором является оценка возрастной группы, к которой относится больной. У лиц пожилого и старческого возраста преобладают церебральные, астено-депрессивные, депрессивно-апатические реакции, и зачастую грубые хронические расстройства сна [5]. Выраженность ситуативной тревожности, нозофобических реакций, тревожных и меланхолических депрессий – чаще свойственна больным молодого и зрелого возраста, хотя астенические проявления, связанные с интоксикацией и анемией также имеют место и у них. Психофармакологическая коррекция в паллиативной терапии должна соответствовать несколько иным требованиям, чем в онкохирургическом отделении, где мощный и быстрый седативный эффект является оптимально желательным при подготовке больного к хирургическому вмешательству, а также при расстройствах сна в послеоперационном периоде [2]. В паллиативном отделении чрезмерная седация, усугубляющая асте-

нию, воспринимаемая, как упадок сил, и приводит пациента к умозаключению об ухудшении состояния.

Выбор препарата зависит от уровня психического расстройства – психотический тип требует назначения нейролептических препаратов, из которых в практическом плане, с учётом общего состояния больного, предпочтение отдаётся галоперидолу, клозапину (азалептол) и хлорпротиксену в силу их низкой токсичности и достаточной эффективности.

Нейролептики в паллиативном отделении используются при делириозных расстройствах сознания, связанных с интоксикацией ЦНС продуктами распада опухоли и повреждённых ими тканей, нарушениями мозгового кровообращения при метастатическом поражении головного мозга и повышении внутричерепного давления. Интоксикационные психозы сопровождаются психомоторным возбуждением, бредом, галлюцинациями и поведенческими расстройствами, значительно осложняющими пребывание других пациентов и работу персонала паллиативного отделения.

Галоперидол обладает мощным и достаточным антипсихотическим потенциалом в дозе 5 – 10 мг, но слабо выраженными седативными свойствами. Для купирования остро развившихся психотических проявлений, его целесообразно назначать в сочетании с транквилизаторами бензодиазепинового ряда – диазепамом в дозе от 5 до 10 мг или феназепамом по 2.5 – 5 мг. Относительным недостатком этой схемы могут явиться паркинсоноподобные экстрапирамидные эффекты галоперидола, часто развивающиеся на третий-четвертый день после прекращения лечения. Они включают в себя акатизию, тремор, синдром беспокойных ног, но поддаются купированию продолжением параллельного приёма транквилизаторов, снимающих внутреннюю напряжённость. Общепринятый стандарт лечения нейролептических эффектов - назначение центрального холинолитика тригексифенидила (циклодол 2 или 3 раза в сутки по 2 мг). Можно использовать феназепам перорально или сублингвально, в тяжёлых случаях диазепам внутримышечно или внутривенно. Значительным антипсихотическим и седативным потенциалом обладает клозапин (азалептол, лепонекс, азалептин). В нескольких рандомизированных клинических исследованиях, а также по результатам клинических наблюдений, клозапин показал большую эффективность при купировании симптомов шизофрении и предотвращении рецидивов, чем традиционные антипсихотические препараты [1]. Клозапин может применяться не только для лечения резистентных психических больных, но также у пациентов с тяжёлым экстрапирамидным синдромом, включая акатизию, и непереносимостью типичных нейролептиков. Значительным преимуществом клозапина является практически полное отсутствие экстрапирамидных симптомов и низкий риск развития поздней дискинезии. Недостатком является ортостатическая гипотензия в первые дни назначения, а также риск развития агранулоцитоза (1% больных), обычно с 4 по 18 неделю. При назначении клозапина необходим мониторинг общего анализа крови. В практике отделения паллиативной терапии лечение клозапином следует применять в ситуациях с психомоторным возбуждением, ажитацией и выраженной бессонни-



цей. Для уменьшения выраженности побочных эффектов (ортостатическая гипотензия, слюнотечение и гиперседация) терапию начинают с дозы 12,5-25 мг 1 раз в сутки, увеличивая при необходимости по 25 мг дважды в день. При состояниях опиатной абстиненции клозапин является оптимальным препаратом выбора, вследствие сочетания мощного антипсихотического эффекта и достаточной седации.

При выраженной тревожности с поведенческими расстройствами психопатоподобного круга, и грубыми расстройствами сна, не поддающимися купированию транквилизаторами и снотворными - препаратом выбора является хлорпротиксен. Этот нейролептик из группы тиоксантенов крайне редко вызывает экстрапирамидный синдром за счёт выраженного центрального антихолинергического эффекта, лишён депрессогенных свойств, присущих галоперидолу и в значительно меньшей степени клозапину. Обладает антидепрессивным радикалом действия и вследствие этого часто используется в лечении пограничных психических расстройств, тяжёлых навязчивостей и фобий в «малой психиатрии», хорошо переносится пациентами пожилого и старческого возраста. Режим дозирования, как и у клозапина – ступенчатый, начиная с 7,5 мг, постепенно увеличивая до минимально достаточной эффективной дозы, составляющей в среднем у контингента отделения паллиативной терапии дозе 15 – 30 мг/сутки, разделённую на два приёма. Следует помнить о возможном суммировании антихолинергического эффекта хлорпротиксена при совместном приёме с амитриптиллином и другими трициклическими антидепрессантами во избежание делирия вследствие развития центрального антихолинергического синдрома. До назначения препарата, и в процессе лечения необходимо мониторировать интервал QT для оценки риска кардиотоксичности [14].

Для лечения хронических болевых синдромов часто рекомендуется антидепрессант амитриптилин, как адьювант к анальгетикам. При его применении необходимо помнить о выраженном антихолинергическом эффекте. Препарат может вызвать запоры, нарушения координации, спутанность сознания и сонливость. У пожилых людей с внутрижелудочковыми блокадами, можно столкнуться с хинидиноподобным кардиотоксическим эффектом, особенно при назначении на длительный срок. При первичных онкологических, метастатических и вирусных поражениях печени следует отказаться от назначения амитриптилина, ввиду того, что он может тормозить некоторые группы печёночных ферментов, отвечающих за детоксикационную функцию печени, и соответственно влиять на фармакокинетику медикаментов, метаболизирующихся в печени, например, галоперидола, и может стать спусковым механизмом печёночной недостаточности. К плюсам препарата относится мощный антидепрессивный и противотревожный эффект, не уступающий, а в некоторых случаях превосходящий, современные антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС). Режим дозирования следует выбирать ступенчато, по принципу минимальной достаточности, с 12,5 мг – 1 или 2 раза в день, постепенно повышая дозу на 25 мг/сутки до достижения необходимого терапевтического эффекта. До лечения и в процессе дальнейшего приёма пре-

парата необходим контроль трансаминаз и билирубина. При комбинации антидепрессантов с наркотическими анальгетиками дозы антидепрессантов не должны быть слишком высокими, с учетом того, что назначаемые параллельно наркотические анальгетики обладают синергическим эйфоризирующим потенциалом, а детоксикационные функции печени и почек в финале онкологических заболеваний бывают значительно снижены. Одновременное применение антидепрессантов из группы ИОЗС в сочетании с трамадолом может спровоцировать судорожные припадки и серотониновый синдром с явлениями каталепсии, являющийся опасным для жизни и трудно купирующимся состоянием. Значительный интерес в этой группе представляет антидепрессант 1-[3-(Диметиламино)пропил]-1-(п-фторфенил)-5-фталанкарбонитрил (циталопрам), обладающий антидепрессивной и противотревожной активностью, но без выраженного седативного эффекта. Минимально затрагиваются системы печеночных цитохромов, не возникает рецепторный конфликт с другими препаратами, однако при низком уровне белка плазмы (высокий коэффициент связи препарата с белками плазмы) и при нарушении функции почек комбинация с трамадолом противопоказана. Рекомендуемые дозы 10 – 20 мг перорально, 1 раз в сутки. Хорошо зарекомендовал себя на практике атипичный антидепрессант миртазапин [3]. Обладая быстрым и выраженным седативным и анксиолитическим, а также относительно быстрым тимоаналептическим эффектом, наступающим на 12 – 14 день, он может быть полезен при депрессиях непсихотического уровня и при депрессивных психозах. Препарат повышает аппетит, снижает суицидальные наклонности и умеренно эффективен при нетяжелых формах навязчивостей. Дозирование – от 15 до 30 мг/сутки перед сном. Не назначается одновременно с антидепрессантами других групп. Так же как и амитриптилин, может быть полезен в качестве адьюванта при хронических болевых синдромах.

Транквилизаторы рекомендуется подбирать с минимально выраженными сомнолентными, снижающими уровень сознания, а так же не вызывающие выраженной антероградной амнезии и прочих дисмнестических расстройств, свойствами, в первую очередь это этифоксин [9], аминокислота (анвифен, фенибут, ноофен), и адаптол в средних дозировках, указанных в инструкциях. Только при расстройствах сна с выраженной тревогой или страхом, а также при психозах и умеренно выраженных навязчивых состояниях, можно назначать феназепам, как правило, в дозе, не превышающей 0,5- 2,5 мг. Диазепам оптимален при купировании делириозного возбуждения (с нарушением аллопсихической ориентировки, в отличие от галлюциноза, при котором она сохранна) как в сочетании с галоперидолом, так и в качестве монотерапии в дозе – 10 – 20 мг в/м или медленно в/в.

Учитывая экзогенно-органический характер психотических и пограничных расстройств у контингента онкобольных в паллиативном отделении, наряду с нейролептическими препаратами целесообразно параллельное назначение препаратов, содержащих субстраты цикла Кребса (сукцинаты или малаты) [6]. При острых психотических расстройствах, обусловленных гипоксией и нару-

шениями внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций вследствие интоксикации и нарушения микроциркуляции сукцинатсодержащий препарат мексидол восстанавливает внутриклеточный энергетический потенциал, позволяет функционировать нейронам в критических условиях на должном уровне. Препарат не растормаживает больного, а при парентеральном введении даёт дополнительно противотревожный эффект, сопоставимый с действием малых доз транквилизаторов альпразолам и диазепам. При совместном применении с нейролептиками позволяет существенно снизить срок выхода больного из психоза, и минимизировать их побочные эффекты. Назначается по 5 мл внутривенно на 100-200 мл 0,9% натрия хлорида 1-2 раза в день. В качестве монотерапии показано парентеральное введение больным старческого и пожилого возраста с лёгкой и средней степенью деменции в случаях ажитации при дисмнестической дезориентировке, или негрубых расстройствах сна.

Для лечения астенического синдрома, хороший эффект даёт сукцинатсодержащий препарат цитофлавин [6]. При пероральном и парентеральном приёме в первую половину дня (утром и в обед) цитофлавин значительно снижает чувство усталости, повышает функциональную активность и психокогнитивные способности больных, создавая предпосылки для продуктивного психотерапевтического контакта. Назначается в инъекциях по 10 мл внутривенно на 100-200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозе утром и в обед, но не позже 16.00, чтобы не нарушился сон. То же касается и приёма таблетированной формы препарата – по 2 таблетки 2 раза в день, курсом до одного месяца.

### Выводы

Недооценка возможностей психофармакологической коррекции паллиативной терапии в онкологии может свести на нет все усилия психотерапевта, поскольку даже при эффективности его работы, не будут созданы достаточные предпосылки к стабилизации психического статуса пациента.

Необходимо понимать, что одни лекарственные препараты также не могут решить сложнейший узел проблем расставания с жизнью и преодоление страха приближающегося завершения заболевания без человеческого участия окружающих пациента медицинских работников, родственников и друзей. В этой ситуации только содружество психотерапии и психофармакотерапии даёт положительные результаты [12].

### Литература

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. // М., 2004, стр.19-23; 45-49; 66-68; 79-81; 101-119.
2. Артемьев К.В., Алдынгуров Д.К., Войновский Ю.В. Особенности психического состояния онкологических больных // Тезисы 5 съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием. Алматы 29-30 апреля 2014, тезис № 4.
3. Артемьев К.В., Войновский Ю.В., Мукашева Ж. Х. Нурланова Г.Н., Улыбаев К.Б. Применение антидепрессанта мirtазапин в онкологической практике // Онкология и радиология Казахстана № 2, 2014, материалы 5 съезда онкологов и ра-

диологов Казахстана с международным участием. Алматы. 29-30 апреля 2014г., стр. 46-49.

4. Артемьев К.В., Войновский Ю.В. Психоэмоциональное состояние онкологических больных // журнал «Руководитель медицинской организации», Алматы, MCFR-KZ, 2015, № 4 стр. 69-75.

5. Артемьев К.В., Войновский Ю.В. Инсомния у онкобольных: причины и лечение // Журнал «Руководитель медицинской организации», Алматы, MCFR-KZ, №8, стр. 55-61, №9, стр.76-80.

6. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Вишневецкая Т.П. Азбука нейроцитопротекции. Издательский дом СТЕЛЛА. Спб., 2016, стр. 18-21, стр. 108-112, стр. 212-218.

7. Бажин Е. Ф., Гнездилов А.В., О психогенных реакциях у онкологических больных // Журнал невропатологии и психиатрии, Спб, 1980, №8, стр.1198-1204.

8. Василюк Ф.Е. Психология переживания. – М., 1984, стр.7-25; 33-51.

9. Войновский Ю.В., Олжаев С.Т., Нурланова Г.Н. Применение этифоксина гидрохлорида для подготовки онкобольных к анестезии. // Анестезиология и реаниматология Казахстана, Алматы, 2013, №1(10), стр.59-61.

10. Володин Б.Ю., Петров С.С., Куликов Е.П. Психиатрия и психотерапия в онкологической практике. Учебное пособие. // Ряз. гос. мед. Ун-т. им. академика И.П.Павлова. Рязань: РИО РГМУ, 2006, стр. 83.

11. Гнездилов А.В. Психические изменения у онкологических больных. // Практическая онкология. Москва 2001, №1 (5), стр. 5-6.

12. Гнездилов А.В. Психотерапевтические аспекты в хосписной службе. // Паллиативная медицина и реабилитация. 1996, №1, стр. 30-32.

13. Гнездилов А.В. Тактика лечения больного в хосписе. // Гедеон Рихтер в СНГ. 2001. - №1 (5), стр.58-60.

14. Каплан Г., Садок Б. «Клиническая психиатрия» под редакцией Т.Б. Дмитриевой, ГЭОТАР медицина, Москва 1999, стр. 215-217.

## ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ, АЛЕРГЕН КОМПОНЕНТИ, СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Бабаджан В.Д.<sup>1</sup>, Амер Л.Б.<sup>2</sup>, Єрмак О.С.<sup>1</sup>, Москаленко Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, Харків, Україна

Харчовою алергією називається побічна реакція на їжу, опосередкована імунологічними механізмом, за участю конкретного IgE (IgE-опосередкована), клітинно-опосередкованим (не-IgE-опосередкованим) механізмом або обома IgE- і клітинно-опосередкованими механізмами (змішана IgE- і не-IgE - опосередкована) реакція. Харчовою алергією (ХА) страждають 3 - 4% підлітків і дорослих, і її поширеність зростає. Найбільш поширеними харчовими алергенами є яйця, молоко, арахіс, лісові горіхи, соя, пшениця, ракоподібні і риба [7].

Деякі алергени (частіше фрукти і овочі) викликають алергічні реакції, в разі, якщо вони були з'їдені сирими. Однак, більшість харчових алергенів може викликати реакцію навіть після того як вони пройшли теплову обробку або знаходяться всередині травного каналу. Крім того існує явище, зване перехресною реактивністю, яке спостерігається, коли антитіло реагує не тільки з алергеном, на яке воно виробилося, але і з аналогічним алергеном [1]. При ХА, перехресна реактивність виникає, коли харчовий алерген має схожість просторової структури або послідовності молекул, з іншим харчовим або аеро-алергеном, що може викликати побічну реакцію, аналогічну тій, яку викликав безпосередньо сам харчовий алерген. Перехресна реактивність спостерігається, наприклад, серед моллюсків і різних горіхів [8].

Симптоми харчової алергії можуть варіювати від легких до важких і, в окремих випадках, можуть призвести до анафілаксії, важкої і потенційно загрожуючої життю алергічної реакції.

Діагностику харчової алергії здійснюють на підставі даних анамнезу, прик-тестів з алергенами, результатів дослідження на специфічні IgE (імуно-КАП, ISAC, ALEX), результатів провокаційних харчових проб, проведених подвійним сліпим методом [2].

Методом профілактики харчової алергії для пацієнта є уникати потрапляння всередину харчових алергенів. В даний час продовжують розроблятися методи лікування, здатні запобігти або усунути харчову алергію. Загальна стратегія лікування харчової алергії будується на усуненні контакту з «винними» (і потенційними) алергенами (елімінаційні дієти), використанні фармакологічних препаратів для управління симптомами захворювання, коли вони з'являються, в деяких випадках проводять алерген-специфічну імунотерапію і навчання [7].

Хворим з харчовою алергією проводять лікування основного захворювання шлунково-кишкового тракту, при глистовій інвазії - дегельмінтизацію. При виражених алергічних реакціях показані: голод протягом 1-3 днів, прийом води до 2 літрів на добу, очисні клізми, ентеросорбенти, введення антигістамінних препаратів, системних глюкокортикоїдів з подальшим переходом на дієту [1,3].

При алергії до молока у грудних дітей слід приділяти особливу увагу складу поживних сумішей. Як правило, буває достатньо змінити джерело білка, наприклад, молочну основу замінити на соєву. Якщо дитина грудного віку не переносить поживні суміші як на основі молока, так і на основі сої, застосовують елементні суміші. При алергії до злакових гіпоалергенна дієта включає соєвий хліб, картопляні вироби, свіжо приготовану яловичину, овочі, фрукти та ін. Слід виключити продукти, що містять харчові барвники, тартразин у складі тістечок, тортів, морозива, пудингів, сирів, покритих оболонкою. Рекомендуються обмежений прийом вуглеводів, що швидко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, екстрактивних речовин, різних прянощів, напоїв, що містять алкоголь, лікарських речовин, що подразнюють слизову оболонку шлунку [2,4].

Препаратами першого ряду в фармакотерапії харчової алергії є H1-антигістамінні препарати. З огляду на те, що при харчової алергії симптоми алергічного захворювання виникають з боку різних органів і тканин (очей, вух, глотки, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, шкіри), перевагу в більшості випадків доводиться віддавати препаратам системної дії (що приймаються всередину). H1-антигістаміни рекомендують при харчової алергії, що проявляється кропив'янкою, ангіоневротичним набряком Квінке, кон'юнктивітом і ринітом, а також призначають для профілактики легких алергічних реакцій. З числа H1-антигістамінів перевагу слід віддавати метаболітам 2 покоління, таким як, цетиризін (цетрін), біластін (ніксар), левоцетиризін (ксізал), дезлоратадін (алергомакс), фексофенадін (телфаст) [5,6,9].

Адреналін призначають при системних алергічних реакціях на харчові продукти. Кортикостероїди застосовують тільки при тяжких алергічних реакціях і еозинофільному гастроентериті, викликаних харчовими продуктами. Ці препарати призначають короткими курсами, оскільки їх тривале застосування супроводжується ускладненнями [9].

Кромоглікат-натрію для прийому всередину ефективний при харчової алергії, особливо у дітей. Кромоглікат натрію пригнічує дегрануляцію опасистих клітин і тим самим знижує вираженість свербіж, чхання і ринореї при алергічного риніту. При терапії кромоглікатом натрію не було зареєстровано клінічно значущих побічних ефектів, однак менша клінічна ефективність в порівнянні з антигістамінами і інтраназальними глюкокортикостероїдами, а також необхідність використання 4 рази на день істотно знижують спектр його застосування і комплаєнсність хворих [2].

При аспіриновій сенсibiliзації, яка часто є перехресною при алергії до тартразину, малини і деяких інших продуктів харчування, засобами другої лінії можуть бути антилейкотриєнові препарати. Цістеїнілові лейкотрієни відіграють важливу роль у розвитку алергічного запалення. Ці медіатори багато в чому визначають бронхоконстрикцію, підвищення судинної проникності, розвиток набряку, підвищену продукцію слизу і міграцію клітин запалення в слизову оболонку респіраторного тракту, що послужило приводом для розробки антагоністів рецепторів та інгібіторів синтезу лейкотриєнів. Антилейкотриєнові препарати істотно перевершують плацебо щодо симптомів і поліпшення якості життя.

В цілому ефективність цієї групи препаратів порівнянна з такою для антигістамінів другого покоління і значно поступається інтраназальним глюкокортикостероїдам. Передбачалося, що антигістамінні і антилейкотриєнові препарати можуть мати певний синергізм, проте наявні дані суперечливі [4,6].

В даний час великі надії покладаються на відкриття генів, що визначають конкретні форми схильності до алергічних захворювань, що дозволить обґрунтувати відповідні «точки прикладання» лікувальних і профілактичних заходів. В даний час інтенсивні експериментальні і клінічні дослідження спрямовані на розробку лікарських засобів, що гальмують функцію опасистих клітин, що зв'язують і/або усувають дію специфічних IgE, відновлюють викликані алергією зміни співвідношень Th1- і Th2-клітин і їх цитокінів [7].

Останнє може досягатися різними шляхами, включаючи проведення алерген-специфічної імунотерапії, призначення ДНК-вакцини, застосування мікобактеріальних вакцин або відповідних цитокінів (наприклад, рекомбінантних людських ІЛ-10 і ІЛ-12, ІФН-гама). На етапі експериментальних розробок знаходиться пошук способів впливу на хемокіни і молекули клітинної адгезії, що зумовлюють адгезію, активацію і міграцію клітин із судинного русла в зону алергічної реакції [7].

Високоперспективним науковим напрямком є фармакогенетика, яка може, з одного боку, пояснити причини індивідуальної чутливості або нечутливості до лікувальної дії фармакологічного препарату, а з іншого боку, - дозволити здійснювати диференційований підхід до вибору конкретних груп протиалергічних засобів для даного пацієнта.

У боротьбі з алергією фахівці намагаються використовувати генну інженерію, щоб на основі даних про алергічне запалення виробити моноклональні антитіла для вдосконалення лікування алергії. При цьому поставлена мета зупинити запальну реакцію раніше, ніж це можливо зробити за допомогою антигістамінів. Рекомбінантні антитіла до імуноглобуліну E, антагоністи ІЛ-5 або моноклональні CD4-АТ застосовуються для того, щоб запобігти дегрануляцію опасистих клітин при алергічній реакції і своєчасно перервати запуск запальної реакції. Уже ведуться перші дослідження, присвячені ефективності цих препаратів при алергічних захворюваннях [7,8]. Однак сучасні антигістамінні препарати ще довго будуть залишатися засобами першого вибору завдяки їх високій ефективності і надійної безпеки.

IgE-АТ здатні зупинити запальну реакцію на ранній стадії і запобігати дегрануляцію тучних клітин. Анти-Ig4-АТ запобігають утворенню медіаторів запалення, цитокінів, а також ІЛ. Інгібування ІЛ-5 впливає на міграцію запальних клітин. З пригніченням IgE, ІЛ-5 або CD4 терапія алергічних захворювань встає на абсолютно новий шлях. Остаточний висновок про ефективність таких субстанцій, а також про їх небажані побічні дії ще належить зробити в ході клінічних випробувань [5,7].

Найбільш значущими і вивченими антипротеїназами крові є а1-антитрипсин і А2-макроглобулін. Лікарські препарати, що представляють собою суміші зазначених ферментів, здатних коригувати активність протеїназ, в

зв'язку з цим можуть представляти інтерес для лікування різних патологічних станів. Системна ензимотерапія, що представляє собою метод терапевтичного впливу за допомогою комбінацій пероральних гідролаз рослинного і тваринного походження, в останні роки знайшла широке застосування при різних захворюваннях внутрішніх органів з огляду на універсальність надаваних протизапального і імуномодулюючого ефектів [7].

Ефекти системної ензимотерапії обумовлені можливістю впливу на цитокіновий профіль хворих. Після зв'язування з вільним (повільним) А2-макроглобуліном цитокіни зберігають свою активність і цілеспрямовано переносяться у напрямку запального вогнища, в той час як після зв'язування з активованим (швидким) А2-макроглобуліном вони втрачають свою активність; крім того, комплекс цитокінів з активованим А2-макроглобуліном спонукає макрофаги до експресії рецепторів для А2-макроглобуліну, що є першим кроком для видалення цитокінів з циркуляції. Зниженням концентрації цитокінів у тканинах протеази запобігають надмірній і тривалій активації клітин, тому що зниження кількості циркулюючих цитокінів в багатьох випадках обмежує експресію адгезивних молекул на клітинах і таким чином перешкоджає хронізації запалення [7].

Таким чином, діагностика та лікування харчової алергії є складним завданням, вимагає уважного ставлення до хворого, застосування різних діагностичних підходів, таких як елімінаційна дієта, провокаційні тести, шкірні прик-тести з алергенами, методів молекулярної алергології (монокомпонентних – іммуно-КАП, полікомпонентних - ISAC , ALEX). А в лікуванні необхідно використовувати сучасні протиалергічні препарати, досягнення фармакогенетики, генної інженерії.

#### Література

1. Кордон Т.І. Харчова алергія: етіологічні фактори, проблеми діагностики та роль у формуванні захворювань органів шлунково-кишкового тракту// Науковий вісник Ужгородського університету Серія Біологія, Випуск 33, 2012.- С. 163-167.
2. Мачарадзе, Д. Ш. Клинические особенности пищевой аллергии у детей [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №3. – С. 110-116.
3. Харчова алергія: на що варто звернути увагу/Корост Я.В., Гундертайло Б.І., Одинець М.О.// Ліки України.- 2014.- №5–6 (181–182).- С. 21-25.
4. Сучасні підходи до діагностики харчової алергії у дітей та основні принципи дієтотерапії Юрцева А. П., Фофанова О. В., Лотовська Т. В.// Проблеми клінічної педіатрії.- 2013.- №3 (21).- С. 40-45.
5. Burks, A. ICON. Food Allergy [Text] / A. Burks, M. Tang, S. Sicherer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol.– 2012. – Vol. 129. – P. 906-920.
6. Celso E. O. Food Allergy// Journal of Allergy & Therapy.- 2013.- S3.-P.24-31.
7. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy/ Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K.// Allergy No 69.- 2014.- P. 1008–1025.
8. García B.E., Lizaso M.T. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy// J Investig Allergol Clin Immunol.- 2011; Vol. 21(3).- P. 162-170.
9. Rentzos G. K. Food Allergy In Adults// University of Gothenburg.- G., 2015.- 122 p.



# ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВІДВАРІВ ПАГОНІВ ЧОТИРЬОХ ВИДІВ РОСЛИН РОДУ *SARAGANA* *LAM. ФЛОРИ УКРАЇНИ*

Бойнік В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вивчення фармакологічних властивостей рослин традиційної та народної медицини один з пріоритетних напрямків розвитку медичних досліджень. До переліку таких рослин можливо віднести і різні види рослин роду Карагана, лікарські властивості яких відомі понад тисячу років завдяки відомостям традиційної китайської та індо-тибетської медицини. У більшості це кущі, рідше – невеликі дерева з очередним парноперистим листям, черешки якого часто дерев'яніють утворюючи колючки. Квіти неправильні, метеликового типу, віночок жовтий, рідше білий або рожевий. Плоди – циліндричні або плоскі, прямі або зігнуті боби. Рослини волого- та морозостійкі, невимогливі до ґрунтів. Їх застосовували у якості протизапальних, загальнозміцнюючих, секретолітичних, тонізуючих, шлункових засобів для лікування метаболічних захворювань (атеросклероз, цукровий діабет, подагра), гіпертонічної хвороби, запальних захворювань різної локалізації, хвороб печінки, нирок, селезінки, а також органів шлунково-кишкового тракту. Рід налічує понад 80 видів, більшість яких зустрічаються в Монголії та Китаї. На території колишніх країн СНД - понад 30 видів рослин цього роду, на Україні росте чотири види: карагана кущова-*Saragana frutex* (L.) C. Koch., к. дерев'яниста- *S. arborescens* Lam., к. м'яка- *S. mollis* (Vieb.) Bess. та к. скіфська- *S. scutica* (Kom.) Rojark. Найбільш відомими є к. дерев'яниста (жовта акація) та к. кущова (дереза), які культивуються у якості декоративних, рекультиваційних та кормових рослин, їх боби застосовують у їжу свійським птахам та тваринам, що свідчить про їх нетоксичність [1,2,6]. В традиційній тибетській медицині популярні к. гриваста *S. jubata* (Pall) Poir. «лікує хвороби крові, печінки та нирок»; к. дрібнолисна *S. microphylla* Pesehk. «витягає жовч» викликає блювоту, тому використовується у якості «евакуатора та очищувача» при отруєннях; к. білокора *S. leucophloea* Rojark. лікує запальні хвороби «жар м'яса та судин» [2,3,8,9,10,15,16]. Метою цієї роботи є вивчення гепатопротекторних властивостей відварів пагонів 4 видів рослин роду Карагана флори України.

**Матеріали та методи.** Сировина для дослідження була зібрана у різних регіонах України, пагони (надземні частини) 4-х видів карагани заготовляли під час цвітіння рослин. Відвари пагонів готували щоденно, їх вводили мишам за допомогою зонду до шлунку у дозі по 0,5 мл/10 г (5 г/кг в перерахунку на суху сировину) превентивно 7 днів до шкідливої дії. Гепатопротективну дію відварів вивчали за відомою методикою [5], використовуючи гепатотропну отруту  $CCl_4$ , який викликає центролобулярні некрози та різко знижує детоксикаційну функцію печінки. Через 7 днів під шкіряний покрив тварин вводили по 0,1 мл/10 г 50% розчину  $CCl_4$  у оливковій олії, а за 18 годин після ін'єкції у вену вводили надпорогову дозу (28 мг/кг) розчину тіопенталу натрію. Тривалість

наркозу розраховували за часом перевертання тварин та їх виходу з бокового положення. Далі розраховували у відсотках захисний ефект (індекс захисту): різниця тривалості наркозу у контрольних та інтактних тварин відносили до різниці тривалості наркозу в контролі і на фоні препарату. Препаратом порівняння слугував барбаміл (10 мг/кг щоденно). Вміст глікогену у тканинах печінки визначали калориметричним методом після його гідролізу концентрованою  $H_2SO_4$  до глюкози з подальшим утворенням 5-гідроксиметилфурфуролу (утворення рожевого забарвлення).

Таблиця 1.

**Порівняльна характеристика гепатопротекторної дії відварів пагонів 4 видів рослин роду Карагана**

Група тварин (кількість) Види карагани	Тривалість наркозу, (хвилини)	Захисний ефект, (%)	Концентрація глікогену	
			в мг/100г	в % від контролю
Інтактні миші (20)	5,7±2,3*	100	2,79±0,66*	203
Контроль – CCL <sub>4</sub> (20)	40,65±7,9	0	1,42±0,61	100
Миші, що отримували відвари превентивно 7 днів до ін'єкцій CCL <sub>4</sub>				
Відвари К. кущова(10)	5,6±3,4*	100	3,04±0,69*	226
К. м'яка (10)	6,7±5,3*	95	2,75±0,72*	208
К. дерев'яниста (10)	21,1±6,9*	58	3,04±0,82*	212
К.скіфська(10)	10,6±2,0*	89	2,07±0,78	148
<i>Примітка:</i> 1).наведено значення середніх ± довірчий інтервал;2).* - відмінності з контролем статистично достовірні за критерієм t при $p \leq 0,05$ .				

**Результати та їх обговорення.** Після превентивного введення відварів з пагонів 4-х видів карагани детоксикаційну функцію печінки виявили всі чотири фі-тозасоби. За тривалістю наркозу та по захисному ефекту рослини було розташовано у такій послідовності: К. кущова > К. м'яка > К. скіфська > К. дерев'яниста. Використання у медичній практиці можливості лікарських рослин виявляти детоксикаційну функцію печінки може бути корисним при лікуванні хворих гепатотоксичними ліками, особливо їх поєднанням (антибіотики, цитостатики, антиконвульсанти, нейролептики та інші). Використання фіточаїв з різних видів карагани, інших загальнозміцнюючих рослин та їх комбінацій значно знижує токсичні ефекти ліків, харчових консервантів, посилювачів смаку і інших токсичних засобів. В традиційній фітотерапії особливу увагу приділяють стану печінки, тому використовують гепатозахисні та жовчогінні збори, а в інші лікувальні збори вводять рослини, які позитивно впливають на стан і функції печінки: артишок, розторопша, карагана, імбир, куркума, цмин та інші[4,7,9,11,12,13,14]. Усі чотири досліджені відвари зменшували декструктивні

зміни тканин печінки, запобігали зниженню вмісту глікогену у її тканинах та перешкождали зменшенню її детоксикаційних властивостей.

### Висновки

- Виявлено гепатопротекторні властивості відварів пагонів чотирьох видів рослин роду Карагана флори України. Вони підвищували детоксикаційну функцію печінки та сприяли збереженню вмісту глікогену в її клітинах. Це дозволяє рекомендувати фітозасоби з цих рослин для профілактики гепатотоксичного ефекту агресивних медичних препаратів, харчових консервантів, посилювачів смаку та інших токсинів.
- Отримані результати підтверджують можливість використання пагонів різних видів караган у медичній практиці у якості лікарської рослинної сировини для профілактики та лікування захворювань гепатобіліарної системи. Ці рослини мають достатню сировинну базу, тому що лікарська рослинна сировина може бути заготовлена у природному середовищі та культивуватись.

### Література

1. Анненков Н.И. Ботанический словарь – Санкт-Петербург, 1978. – 645 с.
2. Атлас тибетской медицины. Свод иллюстраций к тибетскому медицинскому трактату XVII века «Голубой берилл». – Москва, 1994. – 590 с.
3. Базарон Э.Г., Алексеева Т.А. «Вандурья – онбо» - трактат индо-тибетской медицины. – Новосибирск, 1984. – 116 с.
4. Барнаулов О.Д. Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений. - Санкт-Петербург, 2007. – 409 с.
5. Барнаулов О.Д., Белодубровская Г.А. Сравнительная оценка вазо- и гепатопротективных свойств галеновых препаратов 16 видов *Caragana Lam.* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16. - №3. – С.60-67.
6. Бойнік В.В. Карагана: в кн. Фармацевтична енциклопедія /Голова ред. ради та автор предмови В.П. Черних. – К.: «МОРІОН», 2010. 1632 с. - С. 664.
7. Держпатент України № 20932 А А61К 31/05, А61К 35/78 від.23.12.93. Спосіб одержання фенольних сполук, які проявляють гепатозахисну властивість / В.В.Бойнік, В.М.Ковальов, С.І. Степанова, І.Л.Віхтинська, О.О.Віхтинська. – Промислова власність: Винаходи. Корисні моделі. Промислові зразки. Знаки для товарів і послуг. Сорти рослин. – Офіційний бюлетень № 1. Опубл.27.02.98. - С. 3.1.76 - 3.1.77.
8. Дэсрид Санчжай-чжампо. Вандурья онбо. Гирлянда голубого берилла. Комментарий к «Чжуд - ши» - украшению учения царя медицины. / Перевод с тибетского и примечания Д.Б. Дашиева. – М., 2014. – 1286 с.
9. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства (опыт применения лекарственных средств натурального происхождения в древней, современной, народной и научной медицине). – Бухара, 2012. – 887 с.
10. Миконенко А.Е. Фитотерапия в традиционной китайской медицине. – М., 2010. – 304 с.
11. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждении гепатобилиарной системы. - Новосибирск, 1992. – 154 с.
12. Пашинский В.Г. Теория фитотерапии. – Томск, 2014. – 332 с.

13. Фармакологическая активность «Карфена», выделенного из караганы древовидной / И.Л. Вихтинская, О.А. Вихтинская, С.И. Степанова, В.В. Бойник В.В. // Лекарства- человеку: Международ. сб. научн. тр. по созданию и апробации новых лек. средств. - Харьков, 1997. - Т. 3. - С. 17-19.

14. Фармакологическая активность суммы биологически активных веществ видов караганы / И.Л. Вихтинская, В.В. Бойник, Е.Н. Новикова и др.// Тез. докл. II респ. конф. по мед. ботанике.- Киев,1988. – С.217-218.

15. Чжуд - ши. Канон тибетской медицины / Перевод и примечание Д.Б. Дашиева. – М., 2001. – 766 с.

16. Шел Пхренг. Ожерелье чистого хрусталя. – М., 2017. – 494 с.

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПРОТОКОЛІВ ЛІКУВАННЯ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Волошина Н.М., Волошина Д.С.

Київський медичний університет, м. Київ, Україна

Кафедра фармакології, патофізіології, клінічної фармакології і фармації,  
технології ліків

Дилатаційна кардіоміопатія – фенотип цілого ряду кардіоміопатій, що характеризується зниженням (у багатьох випадках прогресуючим) скорочувальної здатності міокарда і розвитком дилатації камер серця. Як правило, уражається лівий або обидва шлуночка, а в окремих випадках – правий [5]. Характерним, однак не строго обов'язковою ознакою дилатаційної кардіоміопатії є хронічна серцева недостатність. Зниження скорочувальної функції міокарда зумовлено первинним внутрішнім дефектом пошкоджених кардіоміоцитів а також кардіомегалією за рахунок вираженої дилатації порожнин серця [6].

Дилатаційна кардіоміопатія становить 60% всіх кардіоміопатій і до 9% всіх випадків серцевої недостатності. Зустрічається в більшості країн світу. Внаслідок високої летальності ДКМП є основним показанням до трансплантації серця [10]. За даними робочої групи експертів ВООЗ та Міжнародного товариства кардіологів, діагноз ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії можна встановити лише після виключення специфічних кардіоміопатій. На підставі тільки клінічного обстеження не можна виключити існування таких специфічних кардіоміопатій, як запальна, ішемічна або алкогольна, а також кардіоміопатій, асоційованих з метаболічними порушеннями [5].

У зв'язку зі значним дифузним ураженням міокарда знижується його скорочувальна здатність. Зменшення серцевого викиду призводить до збільшення залишкового об'єму крові в шлуночках, що веде до розвитку застійної серцевої недостатності. У 60% хворих в порожнинах шлуночків на пізніх стадіях хвороби утворюються пристінкові тромби з наступним розвитком емболії по малому або великому колу кровообігу. Дилатаційна кардіоміопатія супроводжується, в певній мірі, гіпертрофією міокарда, яка, однак, не досягає значної величини і не компенсує порушення систолічної функції шлуночків [7].

Часто етіологічним агентом дилатаційної кардіоміопатії виступають віруси, що підтверджує виявлення вірусів Коксакі В, ЕБВ, ЕСНО, НБС АГ інфекції. Нерідко дилатаційна кардіоміопатія маніфестує на тлі ГРВІ або пневмонії [6]. Етіопатогенетичний зв'язок між міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією привела врешті-решт до висновку, що вона може являти собою наслідок хронічного внутріміокардіального запалення, що викликається кардіотропною вірусною інфекцією [10]. Було показано, що пацієнти з міокардитом мають 45% 10-річну виживаність і вмирають або раптово, або внаслідок переходу в дилатаційну кардіоміопатію. У проспективних дослідженнях персистенція вірусів у хворих з кардіоміопатією і виражене запалення в міокарді визначали особливо важкий прогноз [9].

Перебіг захворювання погіршує поява недостатності мітрального і трикуспідального клапанів серця внаслідок перерозтягнення їх клапанного кільця на тлі дилатації камер серця. На пізніх етапах дилатаційної кардіоміопатії виникають загрозливі порушення ритму серця, здатні приводити до смерті. Внаслідок зниження насосної функції серця і нерівномірності скорочення міокарда в камерах серця утворюються пристінкові тромби з наступним розвитком емболії по малому або великому колу кровообігу [6].

Загальними принципами лікування дилатаційної кардіоміопатії, оскільки в більшості випадків встановити причину захворювання не вдається, стають дії спрямовані на боротьбу з серцевою недостатністю і низьким серцевим викидом, запобігання ускладнень [1-5]. Основні зусилля в терапії направлені на зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за допомогою інгібіторів АПФ. При тяжкій застійній серцевій недостатності можна призначати синтетичний стимулятор р1-рецепторів допамін або його аналог – добутамін. Важливе місце в лікуванні дилатаційної кардіоміопатії займає застосування малих доз Р-блокаторів, які призначають тільки після стабілізації стану хворого на тлі терапії інгібіторами АПФ, діуретиками і глікозидами [1]. При лікуванні порушень ритму у хворих із дилатаційною кардіоміопатією перевага віддається аміодарону і соталолу [2]. Висока ймовірність тромбоутворення визначає необхідність застосування антикоагулянтів, підтримуючи міжнародне нормалізоване відношення в межах 2,0-3,0 [8].

Але слід зазначити, що протоколи лікування мають певні відмінності. Протокол лікування дилатаційної кардіоміопатії, прийнятий для нашої країни має наступні положення медикаментозного лікування патології [2]:

1. Інгібітори АПФ – препарати першого вибору. При відсутності протипоказань, їх призначення доцільно на всіх стадіях розвитку дилатаційної кардіоміопатії, навіть якщо виражені клінічні прояви хронічної серцевої недостатності відсутні. Властивості: попереджають некроз кардіоміоцитів і розвиток кардіофіброза; сприяють зворотному розвитку гіпертрофії; знижують величину післянавантаження (внутрішкардіальнимі напруга); зменшують ступінь мітральної регургітації; застосування інгібіторів АПФ достовірно збільшує тривалість життя хворих. Початкова доза: еналаприл - 2,5 мг 2 рази на добу; рамиприл 1,25 мг 1 раз на добу; периндоприл 2 мг 1 раз на добу. При гарній переносимості дози необхідно збільшити до 20-40 мг / добу - еналаприл, 10 мг - рамиприл, 4 мг - периндоприл.

2. Бета-адреноблокатори доцільно призначати в комбінації з інгібіторами АПФ. Бета-адреноблокатори особливо показані пацієнтам зі стійкою синусовою тахікардією або миготливою аритмією. Використовують будь-які бета-адреноблокатори (метопролол, бісопролол, атенолол, карведилол). Терапію починають з малих доз препаратів, поступово збільшуючи дозу до максимально переносимої. У перші 2-3 тижні лікування бета-адреноблокаторами у частини пацієнтів можливе зменшення фракції викиду і ударного обсягу, а також деяке погіршення стану, що обумовлено в основному негативну інотропну дію препаратів. Проте у більшості таких пацієнтів поступово починають переважати по-

зитивні ефекти бета-блокаторів, пов'язані зі стабілізацією нейрогормональної регуляції кровообігу, відновленням щільності бета-адреноблокаторів на клітинних мембранах кардіоміоцитів і зменшенням кардіотоксичної дії катехоламінів. Згодом зростає фракція викиду і зменшуються клінічні прояви ХСН.

3. При наявності застою крові в малому або / і в великому колі кровообігу застосовують діуретики (тіазидові, споріднені і петльові сечогінні за звичайною схемою). У разі вираженого набрякового синдрому зазначені діуретики доцільно комбінувати з призначенням антагоністів альдостерону (альдактон, верошпирон).

4. Нітрати (іzosорбід-динітрат або іzosорбід-5-мононітрати) застосовують як додатковий засіб при лікуванні пацієнтів з хронічною лівошлуночковою недостатністю. Іzosорбід-5-мононітрати (олікард, імдур) відрізняються високою біодоступністю і передбачуваністю дії, сприяють депонуванню крові в венозному руслі, зменшують величину перенавантаження і застій крові в легенях.

5. Серцеві глікозиди показані пацієнтам з постійною формою миготливої аритмії. У важких хворих з вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка і синусовим ритмом серцеві глікозиди застосовуються тільки в комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками під контролем вмісту електролітів і з моніторингом ЕКГ. Тривале застосування неглікозидні інотропних засобів збільшує смертність таких хворих і тому не рекомендується. Короткочасне застосування неглікозидні інотропних препаратів (леводопа, добутамін, милринон, амринон) вважається виправданим при підготовці хворих до трансплантації серця.

6. Оскільки в 30% випадків протягом кардіоміопатії ускладнюється внутрішньо-серцевим тромбозом і розвитком тромбоемболії, всім хворим показаний прийом антиагрегантів: ацетилсаліцилова кислота (постійно) в дозі 0,25-0,3 г на добу і інші антиагреганти (трентал, дипіридамола, вазобрал). У хворих з миготливою аритмією показано призначення непрямих антикоагулянтів (варфарин) під контролем показників коагулограми. Дози препарату підбираються так, щоб величина МНО становила 2-3 од.

Дещо відрізняється протокол лікування прийнятий у США. Так медикаментозна терапія дилатаційної кардіоміопатії включає [3]:

1. Інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів до ангіотензину II (застосовуються в основному у випадках непереносимості інгібіторів АПФ як засіб першої лінії, бета-адреноблокатори (кардіоселективні: карведилол, бісопролол), діуретики (як тіазидні, так і петльові), серцеві глікозиди (дігосин; призначаються при фібриляції передсердь, але можливо їх використання при синусовому ритмі і низькою фракції викиду), антагоністи альдостерону. Необхідно відзначити, що «потрійна» блокада РААС в будь-якій комбінації: інгібітор АПФ + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів + блокатор рецепторів альдостерону (або прямий інгібітор реніну) протипоказана при лікуванні хворих ХСН через високий ризик розвитку гіперкаліємії, погіршення функції нирок і гіпотонії.

2. Лікування та профілактика аритмій (профілактика раптової смерті): кордарон, соталол.

3. Профілактика тромбоемболічних ускладнень: антиагреганти і непрямі антикоагулянти.

4. Практично завжди рекомендується хірургічні і електрофізіологічні методи лікування.

- Серцева ресинхронізуюча терапія – трикамерна стимуляція серця (один електрод розташовується в правому передсерді, два – в шлуночках).
- Операція обкутування серця еластичним сітчастим каркасом – пасивно-обмежують серцеві пристрої (мішок CorCap), що перешкоджають розширенню ЛШ, запобігають прогресуванню ХСН, на початкових стадіях дилатаційної кардіоміопатії можуть привести до зворотного розвитку захворювання.
- Механічні шлуночки серця (в тому числі мікронасос Impella, встановлений в порожнині лівого шлуночка) можуть використовуватися для забезпечення тимчасової підтримки гемодинаміки, крім того, показано, що через кілька місяців роботи апарату поліпшується функція власного серця.

Все частіше у США при невдачах в консервативній терапії дилатаційної кардіоміопатії вирішується питання про трансплантацію серця, виживаність при цьому втручанні, за різними даними, становить понад 70% через 10 років [8].

Також існують певні нюанси у протоколах, які рекомендовані Європейським товариством кардіологів. Згідно рекомендацій загальний протокол лікування дилатаційної кардіоміопатії включає ті ж самі рекомендації (препарати, що зменшують симпатичну імпульсацію і скоротність міокарда, а також його потребу в кисні; препарати, що покращують діастолічну релаксацію і наповнення; препарати антиаритмічної дії; кардіотрофно-метаболічна терапія). Але для нестабільних пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією, відповідно до діючих рекомендацій ESC по серцевій недостатності (2012 р) належить призначити антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Прийом антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів рекомендують пацієнтам з систолічною дисфункцією ЛШ і стійкою СН, тяжкість якої відповідає II-IV ФК за класифікацією NYHA [10]. Встановлено, що додавання антагоністів альдостерону до стандартної терапії СН у таких пацієнтів призводить до зниження потреби в госпіталізації та поліпшення виживаності. Для профілактики і лікування ускладнень призначають антиаритмічні препарати, а також антикоагулянтні засоби і дезагреганти. Оскільки антиаритмічні препарати не повинні пригнічувати функцію міокарда і посилювати порушення провідності, перевагу надається препаратам 3-ї групи антиаритмічних засобів - амиодарону і соталолу [8].

Існують також методи лікування дилатаційної кардіоміопатії, які не увійшли у жоден протокол, оскільки знаходяться на етапах експериментальної доказованості. Є дані про використання лікування стовбуровими клітинами (селективна клітинна терапія – трансплантація скелетно-м'язових або стовбурових клітин). Метод заснований на здатності стовбурових клітин відновлювати



втрачену популяцію клітин серця (кардіоміобластов). Введені мезенхімальні стовбурові клітини і кардіоміобласти заміщають клітини сполучної тканини, що порушує роботу серцевого м'яза. Здорова м'язова тканина серця повертає скоротливу функцію серцевого м'яза [7].

### Висновки

Слід зазначити, що питання лікування дилатаційної кардіоміопатії вивчалися в великому числі рандомізованих проспективних клінічних досліджень [1, 3, 8, 9]. Основними препаратами для лікування є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ),  $\beta$ -адреноблокатори (БАБ), діуретики, антагоністи альдостерону, серцеві глікозиди, антагоністи рецепторів до ангіотензину II.

Одними з основних препаратів, що застосовуються для лікування дилатаційної кардіоміопатії, є БАБ. При дослідженні БАБ виявлені внутрішньо групові відмінності препаратів (селективність, гідро чи ліпофільність, наявність чи відсутність внутрішньої симпатоміметичної і мембраностабілізуючої активності), які визначали різну їх клінічну ефективність при ХСН. В даний час тільки чотири препарату з групи БАБ рекомендовані до використання у будь яких протоколах лікування дилатаційної кардіоміопатії – бісопролол, метопрололу сукцинат, небіволол і карведилол [2, 9]. Карведилол і бісопролол вивчені в великому числі клінічних досліджень (CIBIS II, CIBIS III, COPERNICUS, CAPRICORN, CARMEN, SWEDISH, COMET), їх ефективність доведена у хворих з дилатаційною кардіоміопатією різної етіології та ступеню тяжкості [1, 3].

Прогноз при дилатаційній кардіоміопатії залишається умовно несприятливим – в разі ідіопатичної форми захворювання щорічна летальність становить від 5 до 45%, для форм з відомою етіологією смертність може бути менше. Успіхи в лікуванні призвели до істотного збільшення виживаності при цій формі кардіоміопатії.

### Список літератури

1. Нурмаханова Ж.М., Мусаев А.Т. и др. Современные подходы лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10-3. – С. 388-392
2. Протокол надання медичної допомоги хворим із дилатаційною кардіоміопатією [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.likar.info/metodyi-diagnostiki/article-45632-protokol-nadannya-medichnoyi-dopomogi-hvorim-iz-dilatatsijnoyu-kardiomiopatiyeju/>
3. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America
4. Becker NP, Goettel P, Mueller J, Wallukat G, Schimke I. Functional autoantibody diseases: Basics and treatment related to cardiomyopathies. Front Biosci (Landmark Ed). 2019 Jan 1;24:48-95.
5. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, Francis GS, Lenihan D, Lewis EF, McNamara DM, Pahl E, Vasan RS, Ramasubbu K. Current

Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23):e579-e646. Epub 2016 Nov 3.

6. Elliot P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.* – 2008. – 29. – 270-276.

7. Liang Y, Li W, Zeng R, Sun J, Wan K, Xu Y, Cao Y, Zhang Q, Han Y, Chen Y. Left Ventricular Spherical Index Is an Independent Predictor for Clinical Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb 11. pii: S1936-878X(19)30055-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.003.

8. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2017;4(2):G1-G13..

9. Tanimoto Y, Aizawa Y, Hirata Y, Fujisawa T. Incidence, Clinical Characteristics, and Long-term Outcome of the Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Keio J Med*. 2018 Dec 29. doi: 10.2302/kjm.2018-0004-OA.

10. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):400-414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5. Epub 2017 Feb 10.

## КОНТЕНТ-АНАЛИЗ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Гаибназарова Д.Т., Мухамедова Д.Ш., Касимова Д.Б.

Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Узбекистан

Всемирная организация здравоохранения рекомендует всем странам формировать и реализовывать единую государственную политику в отношении лекарственных средств. Основные лекарственные средства – это регламентированный список лекарственных средств, отобранных с целью покрытия самых важных потребностей сферы здравоохранения. В «Список основных лекарственных средств» включены лекарственные средства, имеющие стандарты диагностики и лечения.

Так, противовоспалительные (нестероидные-НПВС и стероидные или глюкокортикостероиды -ГКС) лекарственные средства занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Это объясняется их многогранным фармакодинамическим эффектом [4]. По фармакотерапевтическому действию группа препаратов в результате выраженного противовоспалительного действия называется “нестероидные противовоспалительные средства”. Они нашли не только применение как анальгезирующие и жаропонижающие средства, но и широко используются при лечении разных воспалительных заболеваний. К нестероидным противовоспалительным средствам относятся такие препараты, как производные органических кислот (ибупрофен, диклофенак, индометацин, мефенамовая кислота); оксикамы (пироксикам), производные салициловой кислоты и некоторые препараты пиразолонового ряда (бутадон). Эти препараты несмотря на различия химического строения, имеют общий механизм действия всех эффектов (болеутоляющего, противовоспалительного, жаропонижающего, десенсибилизирующего), в основе которого лежит угнетающее влияние на биосинтез простагландинов [5].

НПВС представляют собой группу ЛС, многие, из которых можно купить без рецепта. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причём 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет. Около 20% стационарных больных получают НПВС, которые оказывают полисиндромное действие [4]. За последние годы арсенал НПВС пополнился значительным числом новых лекарств, причём поиск ведётся в направлении создания препаратов, сочетающих высокую эффективность с улучшенной переносимостью. При отсутствии эффекта от применения НПВС, появляется необходимость в применении глюкокортикостероидов (ГКС). Терапевтический потенциал ГКС привёл к их широко распространённому использованию.

Анализ номенклатуры изучаемой фармакологической группы, определение соответствия её состава современным методам лечения является одним из основных аспектов изучения их рационального использования. С целью изучения общих и индивидуальных свойств препаратов, входящих в наиме-

нования НПВС и ГКС проведён контент - анализ номенклатуры противовоспалительных лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Противовоспалительные препараты, контент анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Как известно, контент анализ(анг.Content analysis;content - содержание) формализованный метод изучения текстовой графической информации, заключающихся в переводе изучаемой информации в количественные показатели и её статической обработке. В исследованиях нами была разработана и использована следующая схема проведения контент-анализа:

Таблица1

Общая схема проведения контент анализ



В процессе проведения контент-анализа в качестве объекта исследования нами изучены данные о регистрации наружных противовоспалительных лекарственных препаратов по материалам “Государственного Реестра лекарственных средств и изделий медицинского назначения” за период 2016-2017 гг. Также использованы данные “Справочника Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане” “Список основных лекарственных средств” и др[1].

В изучаемую фармакологическую группу включены все препараты, относящиеся к коду DX06B-Противовоспалительные, MO2AA-Нестероидные, A07EA01-Глюкокортикоиды, согласно классификации, принятой в Государственном Реестре. При этом изучена динамика изменения номенклатуры

противовоспалительных лекарственных средств в исследуемом периоде (2016-2017г.г.), результаты которого представлены на рис.1

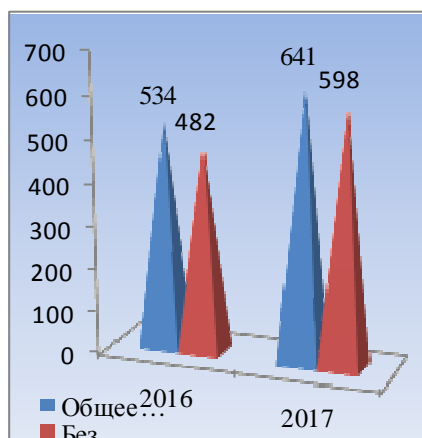


Рис.1. Динамика изменения номенклатуры противовоспалительных средств за период 2016-2017гг

Как видно, по данным в 2016 года лекарственных средства группы НПВС и ГКС представлена 534 торговыми наименованиями с учетом производителей и лекарственных форм; в 2017-641 торговых наименований.

Также выявлено, что без учёта различных производителей зарегистрировано в 2016- 482, а в 2017-598 торговых наименований. Анализ ассортимента противовоспалительных средств по их происхождению за исследуемый период показал, что от общего ассортимента лекарственных средств данной группы на долю препаратов отечественного производства приходится соответственно 28,46% в 2016, и 26,36% в 2017гг ( таб .2).

Таблица 2

Анализ изменения соотношений номенклатур позиций противовоспалительных лекарственных средств по странам

Год	Общее количество	Зарубежные страны		СНГ		Узбекистан	
		Количество	%	Количество	%	Количество	%
2016	534	307	57,5%	75	14%	152	28,46%
2017	641	389	60,68%	83	12,9%	169	26,36%

Лечение такими препаратами, как правило, зависит от удобства лекарственной формы, т.к. представленность препарата в различных лекарственных формах создает возможность его использования для различных групп потребителей. С целью изучения данного показателя проведён анализ по выявлению удельного веса лекарственных форм в изучаемом ассортименте. Результаты анализа ассортимента по лекарственным формам представлены на рис. 2

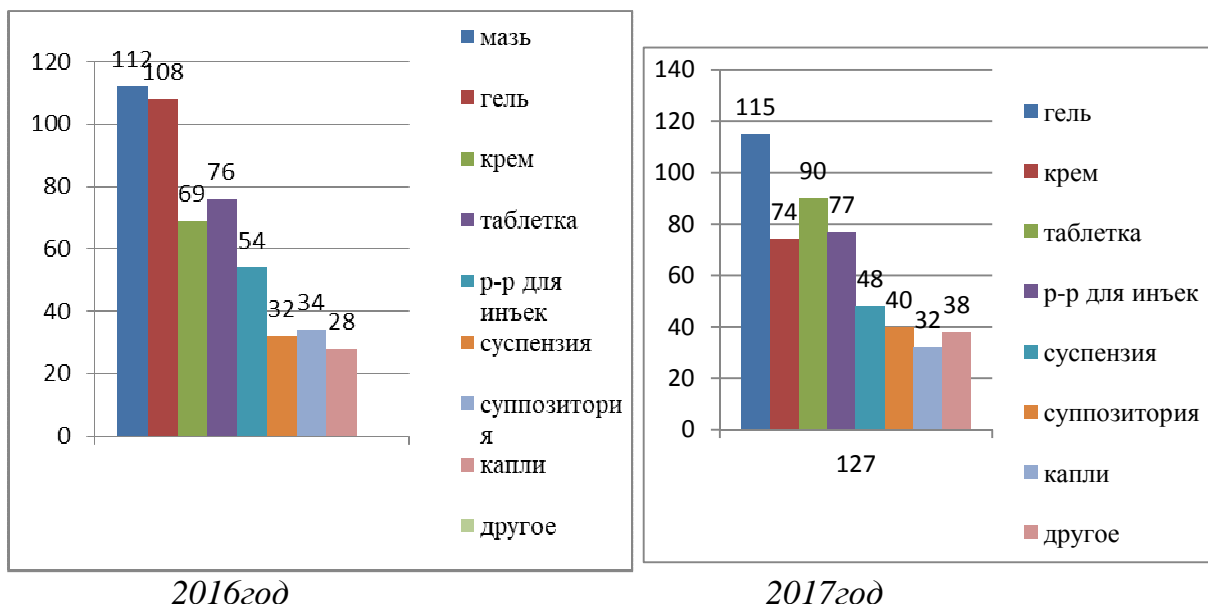


Рис.2 Анализ ассортимента противовоспалительных препаратов по лекарственным формам (2016-2017) [6].

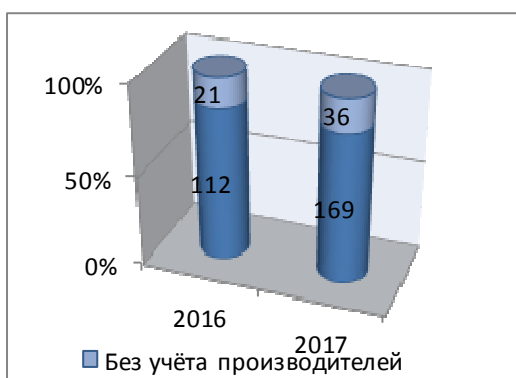


Рис. 3 Динамика изменения данных ненаркотических анальгетиков за период 2016-2017 гг

Как видно, из рис.3 по данным в Ненаркотических анальгетиков выявлено 112 торговых наименований с учетом производителей и лекарственных форм; в 2017-169 торговых наименований.

Также выявлено, что без учёта различных производителей зарегистрировано в 2016-21, а в 2017-36 торговых наименований. В данной таблице представлены количество и проценты ненаркотических анальгетиков препараты их изменения за 2016-2017гг.

Анализ ассортимента НПЛС по их происхождению за исследуемый период показал, что от общего ассортимента лекарственных средств данной группы на долю препаратов, привозимых из зарубежных стран приходится соответственно 37,5 % в 2016, и 47,66 % в 2017гг, из стран СНГ: 31,25 % в 2016, и 25,44 % в 2017гг, и в частности отечественного производства: 31,25 % в 2016, и 27,21 % в 2017гг ( таб .3).

Таблица 3

Анализ изменений соотношений номенклатур позиций ненаркотических  
анальгетиков по странам

Год	Общее количество	Зарубежные страны		СНГ		Узбекистан	
		Количество	%	Количество	%	Количество	%
2016	112	42	37,5%	35	31,25%	35	31,25%
2017	169	80	47,33%	43	25,44%	46	27,21%

4

Таблица 4

Список утвержденных в 2016 году основных противовоспалительных  
лекарственных средств

№	МНН	Отечественные	Зарубежные
1	Диклофенак	MRДэклабирил Аклорем® Вовенак - п Диклофаст® нео Диклофенак Диклофенак натрия Диклофенак натрия-rg Диклофенак ретард Диклофенак-1p Диклофенак-rg Диклофенак-sd Зевенак Клозефан Клорофен Радотекс Рематекс	Биоан, Биоран гель, Биоран нео, Биоран рапид, Блокиум®, Вовенак, Волкан sr, Волкан tr, Вольтарен, Вольтарен® эмульгель®, Денак™-75, Диквол-гм, Диклоберл® n75, Диклоберл® ретард, Диклобраун, Дикло-брюфарм, Дикловит®, Диклоген®, Диклозид, Диклон, Диклоран®, Диклоран® плюс, Диклофарм – н, Диклофен – гель, Диклофен 50; 100, Диклофен ср, Диклофенак, Диклофенак – акос, Диклофенак 75, Диклофенак натрий-gt, Диклофенак натрия, Диклофенак офтальмик, Диклофенак-gt, Динофак™, Дистофен®, Доларен, Катафаст, Клодифен, Клофен®, Наклофен, Наклофен ср, Олфен 75, Ортофен, Ортофен-g, Ортофер®, Ортофлекс®, Сума гель, Фаниган® дэй, Фаниган® фаст гель, Хелподик®, Цинепар™-75, Эмифенак® 50 дт, Юниклофен
2	Кетопрофен	Мг китанал Абенол® нео Алтофен Анофен Кетокапс-ngp Кетопрофен Кетопрофен-remedy Кетопрофен-rg Никапрофен	Артокол, Быструмгель®, Валусал®, Кетонал®, Кетонал® дуо, Кетопрофен, Кетотоп®, Кетотоп® форте, Кефентэк, Топ 100, Фасталгин, Фастум® гель, Феброфид®, Флексен

		Топофен Феларан - нео	
3	Ибупрофен	Мгэбуфин Бефрон® Ибупрофен Ибупрофен-remedy	Бефрон®, Болрофен, Бофен, Гиненорм, Дип рилиф, Долгит®, Ибупар, Ибупар форте, Ибупрофен, Ибупрофен – белмед, Ибутард 300, Ибуфен®, Ибуфен® бэби, Ибуфен® д, Ибуфен® юниор, Ибуфил ф 200; 400, Изигел, Миг® 400, Миг® детский, Миг® детский форте, Новиган, Нурофен®, Нурофен® для детей, Нурофен® экспресс, Флуорофен

Из таблицы 4 видно, что из противовоспалительных ЛС основная часть представлена препаратами содержащими диклофенак, кетопрофен, ибупрофен.[3]

#### Выводы

Проведен структурированный контент анализ противовоспалительных лекарственных средств путём сопоставления количественных и качественных характеристик по критериям: фармакотерапевтическая группа, лекарственная форма, действующие вещества, происхождение ассортимента стран дальнего зарубежья, СНГ и Узбекистана. Выявлено относительно большое количество противовоспалительных препаратов импортного синтетического происхождения ( 73,64% ), из них препараты, ввозимых из стран СНГ составляют-12,9 %, из дальнего зарубежья-60,68 %, отечественных 31,25 % и 27,21 % на период 2016 и 2017 гг. что наводит на мысль об актуальности замены импортных препаратов на препараты местного происхождения, и желательно полученных на основе субстанций местного производства.

#### Литература

1. Государственный реестр ЛС и ИМН//2016 С.776
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане
3. Список основных лекарственных средств Р.Уз. ПРИЛОЖЕНИЕ к Приказу МЗ РУз от 11.01.2016 г. N 28
4. Т.В.Трегуб , В.И.Кресюн “Клиническая фармакология”//Одесса 2011 С.36
5. Ю.Ф.Крылов, В.М.Бобырев “Фармакология”// Москва 1999 С. 172
6. <http://www.minzdrav.uz>



## **РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**

Джураева А.А., Маматмусаева Н.Э.

Ташкентский Фармацевтический институт, Ташкент, Республика  
Узбекистан

По статистике Всемирной Организации Здравоохранения, жалоба на боль в горле, является самой распространённой жалобой при первичном обращении за медицинской помощью [8].

Впервые проводилась фармацевтическая разработка отечественного препарата для лечения ЛОР-заболеваний с активными действующими веществами: хлоргексидина дигидрохлоридом и бензокаином. Препарат для лечения инфекционно-воспалительных ЛОР-заболеваний в виде таблеток для рассасывания. Эффективность таких лекарств форм, как сосательные таблетки доказана не однократно. Они не только быстро купируют симптомы возникающих заболеваний (фарингита, тонзиллита, ларингита), но и останавливают прогрессирование воспалительного процесса, который и является причиной всей клинической картины.

Хлоргексидин – это антисептик, который эффективен в нейтральной и слабощелочной среде (РН ротовой полости). В кислой среде активность хлоргексидина уменьшается. Он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Мало эффективен в отношении дрожжевых грибов, дерматофитов, микобактерий. При нанесении на слизистую оболочку действие хлоргексидина развивается в течение 30-60 секунд и долгое время находится в ротовой полости. Применение таблеток для рассасывания приводит к резкому уменьшению содержания бактерий в слюне. По научным литературным данным максимальная суточная доза хлоргексидина равна 50 мг, тогда как разовая действующая доза равна 5 мг [6].

Бензокаин - местный анестетик, быстро и на долго облегчает боль в ротовой полости и глотке. Бензокаин проникает через липофильные участки клеточной мембраны и действует на периферические болевые рецепторы слизистой оболочки и кожи. Обезболевающее действие бензокаина наступает через 15-30 секунд, по мере разбавления вещества слюной анестезирующее действие постепенно уменьшается (в течение 15-20 мин). По результатам предварительных фармакологических исследований было установлено, что разовая доза бензокаина, которая будет обладать обезболивающим действием в ротовой полости, равна 1,5 мг [7].

Прежде, чем препарат внедрить в серийное производство, оно должно обрести свою готовую лекарственную форму. Выбор лекарственной формы, зависит от физико-химических и технологических показателей основного и вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Твердые дозированные лекарственные формы для перорального применения получили широкое распространение по всему миру. В настоящее время,

объем производства твердых лекарственных форм составляет более половины от общего объема готовых лекарственных средств. По данным ВОЗ, объем производства пероральных твердых лекарственных форм ежегодно возрастает на 10-15% [5].

Выбор таблеток для рассасывания, объясняется, прежде всего, удобством применения при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости и горла; высокой востребованностью у пациентов, которые хотят совместить работу и лечение.

По причине того, что действующие вещества не обладают необходимыми параметрами для производства таблеток методом прямого прессования, мы работали методом влажной грануляции (методом ручной грануляции при использовании сита диаметром отверстий равными 1 мм). При производстве таблеток для рассасывания, необходимо использование вспомогательных веществ. В состав таблеток был включен сорбитол - наполнитель и подсластитель; магния стеарат со смазывающими функциями, необходимыми при таблетировании на современных высокоскоростных прессах и ароматизаторы — для улучшения вкуса и запаха.

В качестве объекта исследования использованы субстанции хлоргексидина дигидрохлорида, бензокаина и вспомогательных веществ.

Для разработки готовой лекарственной формы на первом этапе исследования, нами были изучены технологические показатели разных количественных составов, таких как: насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициент сжатия и прессуемость массы. Определение данных показателей проводили согласно все известным и всеми принятыми методиками [1,2].

*Насыпная (объемная) плотность* – масса единицы объема свободно насыпанного порошкообразного материала. Определяли в матрице от таблеточной машины с диаметром 25 мм и высотой 22,3 мм. Определение проводили методом свободного заполнения с условным уплотнением. Для этого, в матрицу небольшими порциями при легком постукивании по стенке цилиндра засыпали исследуемый порошок до достижения постоянства уровня засыпаемого состава. Затем порошок взвешивали с точностью до 0,01 г. Величина насыпной плотности определяется по формуле:

$$\rho_n = \frac{(P_{мп} - P_m)}{V},$$

где:

$\rho_n$  насыпная плотность, г/см<sup>3</sup>;

$P_m$  масса пустой матрицы, г;

$P_{мп}$  средняя масса матрицы с порошком равная среднему из трех независимых измерений, в г;

$V$  объем цилиндра, см<sup>3</sup>.

*Коэффициент уплотнения (сжатия)* – отношение высоты порошка в матрице, к высоте полученной таблетки. Определение коэффициента сжатия проводили в матрице с диаметром 15 мм и высотой 22,3 мм. Данный коэффициент показывает объемные характеристики субстанции и свидетельствует о ее спо-

способности к сжатию. Величину коэффициента сжатия определяли по следующей формуле:

$$K_{\text{сж}} = \frac{H_1}{H_2}.$$

где:

- $K_{\text{сж}}$  коэффициент сжатия;  
 $H_1$  высоты засыпанной массы в матрице;  
 $H_2$  высоте полученной таблетки.

*Сыпучесть* (Текучесть) – способность порошкообразной массы высыпаться из ёмкости воронки или «течь» под силой собственной тяжести, этим самым обеспечивать равномерное заполнение матричного канала. Сыпучесть определяли при осуществлении свободного падения и вибрации порошка на вибрационном устройстве для снятия характеристик сыпучих материалов ВП-12А, с частотой вибрации 50 Гц. В воронку, закрытую снизу крышкой, засыпали приготовленную массу порошка – 50,0 г, отвешенную с точностью до 0,01 г. Для измерения включали секундомер и замеряли время высыпания порошка из воронки. Определение среднего значения сыпучести массы проводили на основе 5 параллельных измерений. Величину сыпучести определяли по формуле:

$$C = \frac{P}{t},$$

где:

- $C$  - сыпучесть, г/сек;  
 $P$  - навеска, г;  
 $t$  - среднее время высыпания порошка, сек.

*Угол естественного откоса* – угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью, определяли с помощью прибора ВП-12А. Угол естественного откоса изменяется в широких пределах: от 25 до 30° - для хорошо сыпучих материалов и 60-70° - для связанных материалов.

*Прессуемость* - способность частиц порошка к когезии под давлением, т.е. способность частиц к взаимному притяжению и сцеплению, с образованием прочных структурированных систем. От степени проявлений этой способности зависит прочность таблетки после снятия давления. Прессуемость определяли, взяв навеску 0,5 г, прессовали в матрице диаметром 11 мм, при давлении 120 Мпа. Коэффициент прессуемости определяют по формуле:

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{H},$$

где:

- $K_{\text{пресс}}$  - коэффициент прессуемости;  
 $m$  - масса таблетки;  
 $H$  - высота таблетки.

В таблице представлены количественные соотношения разных вспомогательных веществ.

Вещество	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Хлоргексидина дигидрохлорид	5	5	5	5
Бензокаин	1,5	1,5	1,5	1,5
Сорбит	1247,3	1186,5	1133,5	1042,5
Магния стеарат	1,2	17	10	11
Ароматизатор	40	30	50	40
Аспартам	5	10	0	0
Итого	1300	1250	1200	1100

Результаты изучения технологических свойств подобранных выше составов.

Изученные показатели	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Внешний вид	Порошок белого цвета, с запахом входящего в состав ароматизатора	Порошок светло-серого цвета, с запахом входящего в состав ароматизатора	Порошок желтоватого цвета, с запахом входящего в состав ароматизатора	Порошок желтовато-белого цвета, с запахом входящего в состав ароматизатора
Насыпная плотность (кг/м <sup>3</sup> )	565	580	570	550
Коэффициент сжатия	1,9	1,9	1,9	1,9
Сыпучесть с вибрацией (г/с)	9,0	9,85	10,0	9,0
Сыпучесть без вибрации (г/с)	6,35	6,50	5,95	6,20
Угол естественного откоса (градус)	28	31,5	30	27
Прессуемость массы (г/мм)	1,3	1,3	1,3	1,3

По результатам исследования было установлено, что все четыре состава имеют показатели технологических параметров в пределах нормы. Составы 1 и 2, были отсеяны по причине наличия в составе аспартама, который является подсластителем. Т.к. в составе уже имеется сорбит, который выполняет роль наполнителя и подсластителя. В выборе между составами 3 и 4, технологические показатели состава 4 являются оптимальнее, и в этом составе количество вспо-

могательных веществ наименьшее, что и является приоритетом в выборе. Оптимальным составом массы для таблетирования препарата на основе хлоргексидина и бензокаина является состав 4:

• Хлоргексидина дигидрохлорид	-	5 мг
• Бензокаин	-	1,5 мг
• Сорбит	-	1042,5 мг
• Магния стеарат	-	11 мг
• Ароматизатор	-	40 мг

#### Выводы

1. Предложены различные составы массы для таблетирования (вспомогательных веществ в различных соотношениях), на основе хлоргексидина дигидрохлорида и бензокаина, для лечения ЛОР-заболеваний.
2. Были изучены технологические показатели предложенных составов.
3. Оптимальным по технологическим показателям был выбран: Хлоргексидина дигидрохлорид - 5 мг, Бензокаин - 1,5 мг, Сорбит - 1042,5 мг, Магния стеарат - 11 мг, Ароматизатор – 40 мг.

#### Литература

1. Багаева В.В. изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств. Научно-практический журнал «Исследования и практика в медицине»- Том2.№3.2015
2. Василькин Д.А. Изучение субстанций парацетамола, пираретама, бензокаина и пропранолола. Успехи современного естествознания. – 2008.- №5 – 83 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд. Москва. Медицина,-2010. Часть 2.
4. Муравьев И.А. Технология лекарств Том 1. Москва «Медицина» - 1980.- 308, 334 с.
5. Письмо ВОЗ от 18 октября 1991 г. №□68–89–3.
6. Тихонов А.И. Технологи я лекарств. Харьков НФАУ – 2002. – 203 с.
7. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Харьков НФАУ – 2002. – 321, 330 с.
8. Шаблакова А.С., Петров А.Ю., Уломский Е.Н. Значимые технологические свойства субстанции лекарственного вещества.// Вестник уральской медицинской академической науки. 2011.-№3/1.С. 91.

## **ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КАПСУЛ ІЗ СУХОЮ НАСТОЙКОЮ КРОПИВИ СОБАЧОЇ**

Дмитрієвський Д.І., Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Комісаренко А.М.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кропива собача – одна з найбільш широко використовуваних лікарських рослин седативної дії. Найвідоміший препарат кропиви собачої – настойка застосовується як заспокійливий засіб при підвищенні нервового збудження, на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, при порушеннях сну. Вона має переваги перед препаратами іншої лікарської рослини валеріани і за ефективністю, і за відсутністю побічної дії. Завдяки цьому їй надають переваги за необхідності седативного ефекту в педіатрії, при вагітності та вигодовуванні груддю. Але для цих категорій пацієнтів необхідно дуже ретельно оцінювати співвідношення користі та ризику [1, 4, 5].

Враховуючи усі недоліки, притаманні спиртовмісним препаратам: обмеження у використанні в дитячому віці, вагітним жінкам і жінкам, які годують, водіям та іншим особам (диспетчери, оператори та ін.), яким протипоказана пригнічувальна дія на ЦНС; особам, що відвикають від алкогольної залежності тощо [3-5], а також підвищений попит на препарати рослинного походження, нами одержана суха настойка кропиви собачої, при виготовленні якої спирт етиловий, за допомогою якого були вилучені біологічно активні та супутні речовини з рослинної сировини, заміщений на суху допоміжну речовину, якою можуть бути сахароза, фруктоза, глюкоза, маніт, сорбіт, лактоза та інші моно- і дицукри або декстрини [3].

У процесі наступного фітохімічного дослідження одержаної сухої настойки у порівнянні з вихідною офіційною настойкою з визначенням у їх складі гіперозиду, рутину, іридоїдів методом тонкошарової хроматографії та вмісту флавоноїдів доведено, що отримана суха настойка відповідає вимогам Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї щодо наявності цих біологічно активних сполук [3]. Проведені фармакологічні дослідження довели, що суха настойка кропиви собачої має такі переваги перед препаратом порівняння (офіційною настойкою): більш виражена та вибіркова седативна дія в еквівалентній дозі за критерієм зменшення емоційної збудливості без пригнічення уваги, орієнтовно-дослідницької діяльності та погіршення координації рухів, менша токсичність [7, 8].

Одержані результати дають підставу вважати, що клінічне використання отриманої сухої настойки дозволить отримати вибірковий седативний вплив на ЦНС без загальнопригнічувальної дії, притаманої офіційній настойці кропиви собачої та розширити контингент пацієнтів за рахунок таких категорій, яким протипоказані спиртовмісні фармацевтичні препарати. Додатковою перевагою сухої настойки є можливість її використання у вигляді більш стабільних та зручних для пацієнтів різних вікових категорій твердих лікарських форм: гранул, таблеток, капсул [10-12].

**Метою роботи** є вибір допоміжних речовин при розробці складу капсул із сухою настойкою кропиви собачої.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були суха настойка кропиви собачої (СНКС), що виготовлена шляхом заміщення етанолу 70% на сахарозу, допоміжні речовини (ДР) з антифрикційними і вологорегулювальними властивостями [6]: аеросил, неусилін (магнію алюмометасилікат), магнію карбонат основний, кальцію стеарат та порошкові маси для капсулювання, що являють собою суміші СНКС з допоміжними речовинами.

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості досліджуваних порошкових мас (плинність, кут природного укусу, насипний об'єм та насипний об'єм після усадки, насипна густина та насипна густина після усадки) вивчали за методиками ДФУ 2.0 (п. 2.9.34 та 2.9.36), використовуючи прилад Маріупольського ЗТО лійку з вібропристроєм та прилад 545Р-АК-3 [2, 9].

Для визначення показника водопоглинання суміш СНКС із додаванням вологорегуляторів поміщали у попередньо зважені бюкси діаметром  $30 \pm 0,5$  мм висотою 35 мм в ексикатор діаметром 140 мм. Дослідження проводили за таких умов: температура –  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , вологість повітря – 100%, яку підтримували за допомогою води очищеної. Визначення проводили до установаження рівноважного вологовмісту [2]. Результати наведено в табл. 1-3 та на рис 1 і 2.

**Результати та обговорення.** Результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей СНКС (плинність, кут природного укусу, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, вологопоглинання) показали, що досліджувана субстанція має незадовільні значення плинності, вологопоглинання та значну здатність до усадки (табл. 1).

Таблиця 1

Фізико-хімічні та технологічні властивості СНКС (n = 5, P = 95%)

Показник	Значення
Плинність, г/с (с/100 г)	$3,156 \pm 0,024$ ( $31,686 \pm 0,245$ )
Кут природного укусу, град.	$45,50 \pm 0,60$
Насипний об'єм ( $V_0$ ), мл	$62,50 \pm 1,55$
Насипний об'єм після усадки ( $V_{10}$ ), мл	$58,85 \pm 2,34$
Насипний об'єм після усадки ( $V_{500}$ ), мл	$54,06 \pm 2,65$
Насипний об'єм після усадки ( $V_{1250}$ ), мл	$52,35 \pm 2,80$
Здатність до усадки ( $V_{10} - V_{500}$ ), мл	$4,792 \pm 2,135$
Насипна густина ( $m/V_0$ ), г/мл	$0,724 \pm 0,016$
Насипна густина після усадки ( $m/V_{1250}$ )	$0,864 \pm 0,022$
Вологопоглинання при 100% відносній вологості, $20^\circ\text{C}$ , %	$14,62 \pm 0,12$

Тому для поліпшення цих показників були проведені дослідження з додаванням ДР з антифрикційними та вологорегулювальними властивостями у кількості 0,5-2%.

Наведені на рис. 1 дані свідчать, що плинність СНКС можна значно покращити за допомогою добавлених ДР з антифрикційними властивостями. У

концентрації 0,5% більше за все впливає аеросил, а у концентрації 1% – неусилін. Вплив на цей показник кальцію стеарату та магнію карбонату основного був значно меншим.

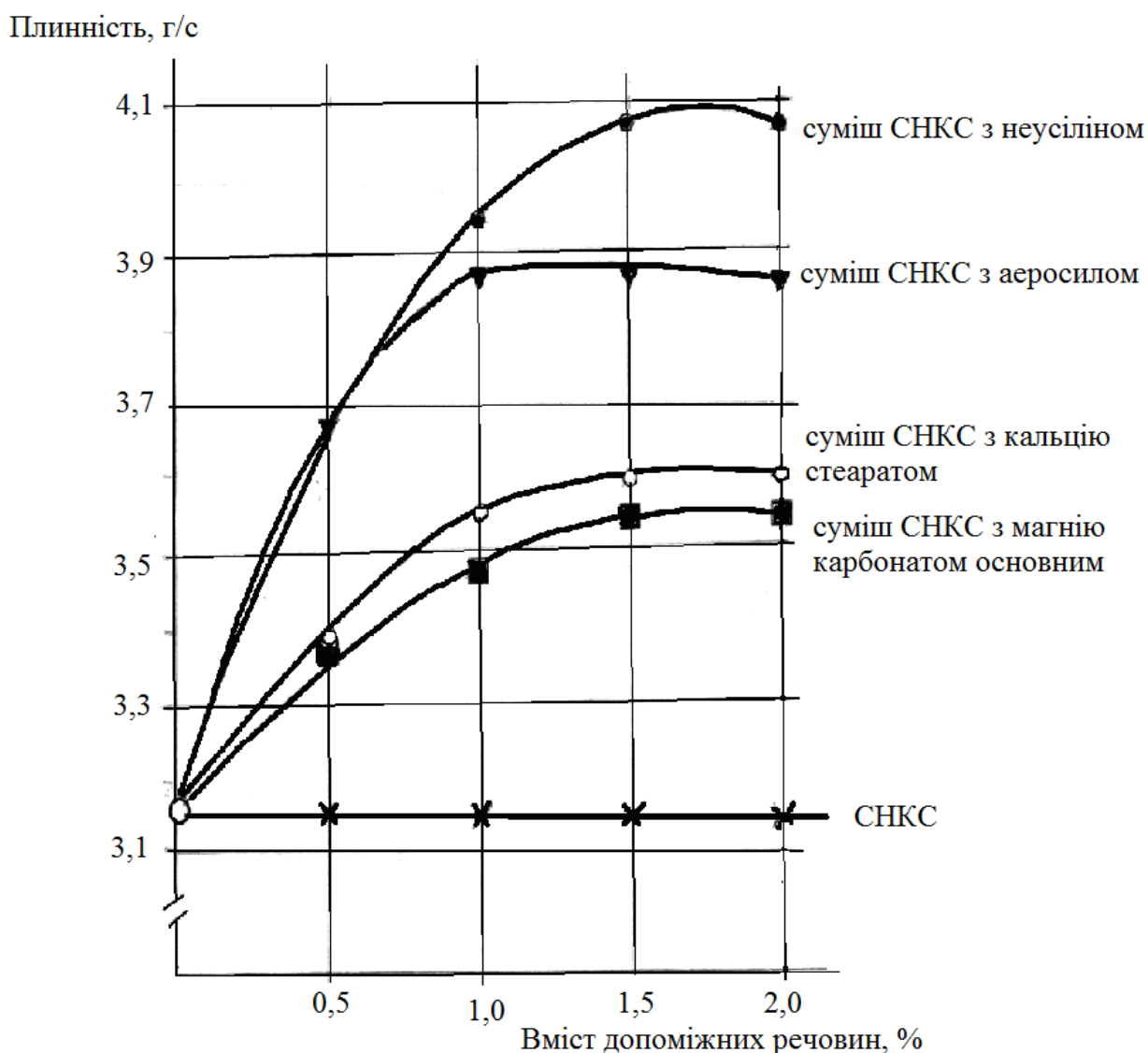


Рис. 1. Вплив допоміжних речовин на плинність їх сумішей із СНКС

У табл. 2 наведено результати дослідження як плинності, так і насипної густини сумішей СНКС із використаними ДР, які є найбільш важливими показниками якості при приготуванні капсульних лікарських форм і в подальшому визначають можливість чи неможливість наповнення твердих капсул. Як видно із наведених даних, підвищення плинності по-різному впливає на насипну густину досліджуваних сумішей: неусилін і магнію карбонат основний підвищують, а аеросил і кальцію стеарат, навпаки, знижують цей показник.

Таблиця 2

Вплив вмісту антифрикційних речовин на плинність та насипну густину їх сумішей із СНКС (n = 5, P = 95%)



Досліджуваний об'єкт	Плинність, г/с	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>
Суша настойка кропиви собачої (СНКС)	3,156 ± 0,024	0,724 ± 0,016
Суміш СНКС з 0,5% аеросилу	3,640 ± 0,018	0,712 ± 0,014
Суміш СНКС з 1% неусиліну	3,982 ± 0,026	0,744 ± 0,020
Суміш СНКС з 1% кальцію стеаратом	3,376 ± 0,018	0,718 ± 0,024
Суміш СНКС з 2% магнію карбонатом основним	3,320 ± 0,020	0,765 ± 0,014
Суміш СНКС з 1% неусиліну та 2% магнію карбонатом основним	4,20 ± 0,016	0,785 ± 0,034

Отже, введення до складу суміші для капсулювання неусиліну і магнію карбонату основного у співвідношенні 1 : 2 дозволяє покращити плинність та насипну густина капсульних мас. Використання з цією метою аеросилу, який показав позитивний вплив на плинність досліджуваної суміші було небажаним через виникнення труднощів з його введенням до складу капсульної маси через його легкість та пухкість (висока питома поверхня).

Наступним кроком наших досліджень була корекція незадовільного показника вологопоглинання СНКС (табл. 1), що може негативно вплинути на стабільність препарату в процесі зберігання. Однак до складу суміші для капсулювання нами вже відібрані ДР з вологорегулювальними (адсорбційними) властивостями. Дослідження їх впливу у визначених концентраціях (неусиліну – 1%, магнію карбонату основного – 2%) на вологопоглинання (рис. 2) дозволило зробити висновок, що і цей показник знаходиться у відповідних межах [2, 10, 12].

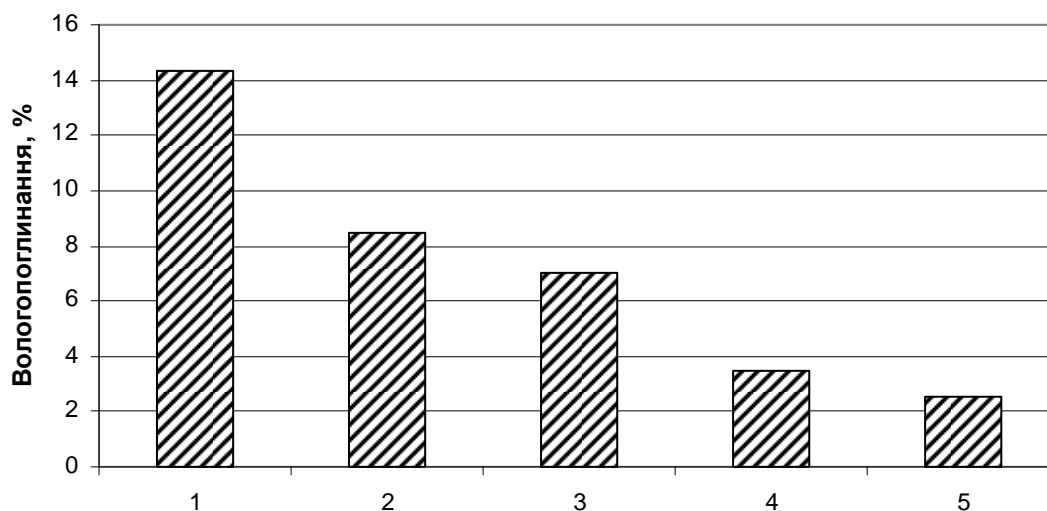


Рис. 2. Вплив допоміжних речовин на вологопоглинання їх сумішей із СНКС (24 год, 20°C, вологість 100%): 1 – СНКС; 2 – суміш СНКС із кальцію стеаратом (1%); 3 – суміш СНКС із магнію карбонатом основним (2%); 4 – суміш СНКС з аеросилом (0,5%); 5 – суміш СНКС із неусиліном (0,5%)

Отже, комплекс проведених досліджень дозволив обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі нового лікарського препарату седативної дії на ос-

нові сухої настойки кропиви собачої та визначити їх раціональний склад: неусилін – 1%, магнію карбонат основний – 2%.

Таблиця 3

Фізико-хімічні і технологічні властивості суміші для капсулювання при розробці капсул «Леосед» (n = 5, p = 95%)

Показник	Значення
Плинність, г/с (с/100 г)	4,20 ± 0,16 (23,810 ± 2,045)
Кут природного укосу, град.	30,50 ± 1,20
Насипний об'єм (V <sub>0</sub> ), мл	68,75 ± 2,46
Насипний об'єм після усадки (V <sub>10</sub> ), мл	65,15 ± 1,80
Насипний об'єм після усадки (V <sub>500</sub> ), мл	60,60 ± 2,15
Насипний об'єм після усадки (V <sub>1250</sub> ), мл	54,84 ± 1,12
Здатність до усадки (V <sub>10</sub> – V <sub>500</sub> ), мл	4,25 ± 1,36
Насипна густина (m/V <sub>0</sub> ), г/мл	0,785 ± 0,034
Насипна густина після усадки (m/V <sub>1250</sub> )	0,872 ± 0,065
Вологопоглинання при 100% відносній вологості, 20°C, %	2,45 ± 0,22

У табл. 3 наведено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості суміші для капсулювання, отриманої в результаті проведених досліджень. Як видно з табл. 3, завдяки уведенню ДР до складу отриманої маси для капсулювання вона має задовільну плинність і стабільну насипну густину для проведення капсулювання на автоматах промислового виробництва та задовільні показники вологопоглинання. Одержані дані будуть використані при опрацюванні проектів НД на суміш для капсулювання під умовною назвою «Леосед».

#### Висновки

1. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин у складі капсул із сухою настоякою кропиви собачої.
2. Для поліпшення плинності, насипної густини та вологопоглинання обґрунтовано уведення до складу капсульних мас допоміжних речовин з антифрикційними та вологорегулювальними властивостями у таких концентраціях: неусилін – 1%, магнію карбонат основний – 2%.

#### Література

1. Гудзенко О.П. Актуальні аспекти ринку дитячих лікарських форм в Україні / О.П. Гудзенко, О.Д. Неміятих // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 26-31.
2. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: ДП «УНФЦЯЛЗ», 2014. – Т. 1. – 1128 с.
3. Доцільність створення та розробка технології нової лікарської форми рослинних препаратів – суха настойка / І.Д. Дмитрієвська, С.А. Данилов, Д.І. Дмитрієвський та ін.. // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 4-8.

4. Дмитрієвський Д.І. Розробка лікарських препаратів для педіатрії: реалії та перспективи / Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Неміятих // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 41-46.
5. Довідник лікарських засобів / за ред. В.Т. Чумака. – К.: Моріон, 2007. – Т. II. – С. 405-407.
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищих фармацевт. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
7. Порівняльне вивчення нейропротекторної активності препаратів собачої кропиви / С.А. Данилов, С.Ю. Штриголь, Д.І. Дмитрієвський та ін. // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 64-68.
8. Седативна дія та вплив препаратів собачої кропиви на тривожність, пам'ять, депресивну поведінку й фізичну витривалість / С.А. Данилов, С.Ю. Штриголь, Д.І. Дмитрієвський та ін. // Актуальні проблеми медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Том 11, вип. 2 (34). – С. 19-22.
9. Чубка М.Б. Алгоритм розробки складу і технології твердих капсул із комплексним густим екстрактом та ефірними оліями / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий // Фармац. часопис. – 2014. – № 1. – С. 47-51.
10. Чубка М.Б. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні твердих капсул / М.Б. Чубка, Т.А. Грошовий, Л.В. Вронська // Фармац. часопис. – 2010. – № 2. – С. 91-95.
11. <http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji-Neusilin.pdf>.
12. Stegeman S. Hard gelatin capsules today and tomorrow. – Capsugel Library. – 2002. – P. 4-16.

## РЕАКТИВАЦІЯ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ ФЕНОЛЬНИМИ АНТИОКСИДАНТАМИ

Загайко А.Л.<sup>1</sup>, Домарев А.П.<sup>2</sup>, Кричковська Л.В.<sup>2</sup>, Жолудов Ю.Т.<sup>3</sup>,  
Ковальов В.Н.<sup>1</sup>, Литкін Д.В.<sup>1</sup>, Демешко О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

<sup>3</sup> Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна

Ретроспективний аналіз всесвітнього пулу даних наукових робіт в біомедичній галузі демонструє, що розвиток та клінічна маніфестація більшості патологічних станів в тій чи іншій мірі пов'язана з індукцією різних шляхів утворення активованих кисневмісних метаболітів (АКМ) –  $O_2^{\bullet-}$ ,  $HO_2^{\bullet}$ ,  $HO^{\bullet}$ ,  $NO^{\bullet}$ ,  $RO^{\bullet}$ ,  $RO_2^{\bullet}$ ,  $H_2O_2$ ,  $^1O_2$ ,  $HOCl$ ,  $HOBr$ ,  $HOI$  [1, 3, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Переважно це стосується запальних процесів, патологій обміну, нейродегенеративних розладів та малігнізації клітин, що пов'язана з окисним пошкодженням ДНК. Ендогенна антиоксидантна система організму людини, яка захищає клітини від пошкодження радикалами кисню, підтримує баланс між швидкістю генерації АКМ та швидкістю нейтралізації цих молекул, порушення якого призводить до розвитку оксидативного стресу [9].

Нажаль, ендогенна антиоксидантна система не завжди спроможна захистити організм людини від оксидативного стресу, що з часом виливається в накопиченні пошкоджень генетичного апарату клітин та призводить до розвитку злоякісних новоутворювань. Через що, в медичній та фармацевтичній практиці певну увагу привертають рослини, які містять фенольні антиоксиданти та інші біологічно активні молекули, що володіють широким спектром дії на ендогенні мішені організму. Лікарські рослини України знаходять широке використання при терапії різних патологій завдяки їх активним сполукам, що грають важливу роль в регуляції перебігу клітинних окисно-відновних реакцій [2, 8].

Розвиток оксидативного стресу в клітині може бути попереджений за допомогою антиоксидантної терапії: в цих випадках для фармакокорекції порушень обмінних процесів в якості антиоксидантів використовують біофлавоноїди, що є вельми різноманітними за хімічною будовою та структурою (наявність гідроксильних, ацетильних, метильних й метоксильних радикалів в різних положеннях карбонового скелету). Ці флавоноїдні молекули приймають участь в одноелектронних реакціях з радикалами кисню:  $Ф-OH+R^{\bullet} \rightarrow ФO^{\bullet}+HR$ , можуть утворювати комплекси з іонами металів, таким чином, зменшуючи швидкість перебігу вільнорадикального окиснення й, як наслідок, надлишкове утворення радикалу  $HO^{\bullet}$  [1, 11]. Таким чином, найважливішим ефектом фенольних антиоксидантів є їх участь в нейтралізації активних форм кисню. Враховуючи вищеведене, дослідження антиоксидантних властивостей природних сполук представляє значний інтерес для медичної та фармацевтичної практики.

З огляду на вищезазначене, метою нашої роботи стало вивчення антиоксидантної активності комбінованої композиції на основі рослинної сировини на моделях *in vitro* та *in vivo*.

**Матеріали та методи.** Перший фрагмент комплексного дослідження був присвячений вивченню інтегрального значення антиоксидантної активності та ідентифікації відновлюючих речовин в сировині (листі/траві) наступних рослин: іван-чай (*Chamerion angustifolium*), смородина чорна (*Ribes nigrum*), суниця садова (*Fragaria ananassa*), ожина несійська (*Rubus nessensis*), лимонник китайський (*Schizandra chinensis*), з метою їх подальшого використання у складі антиоксидантного фітокомплексу. Суму антиоксидантів вилучали з досліджуваних зразків листя дистильованою водою (маса зразку – 1,0 г; об'єм екстрагенту – 30 см<sup>3</sup>). Екстракцію проводили на водяній бані в колбі зі зворотним холодильником впродовж 30 хвилин.

Антиоксидантну активність (АОА) екстрактів вказаних рослин визначали потенціометричним методом із застосуванням електрохімічного осередку, заповненого К,Na-буферним розчином (pH=7,4); медіаторна система – K<sub>3</sub>[Fe(CN)]<sub>6</sub>/K<sub>4</sub>[Fe(CN)]<sub>6</sub>; електроди – ЭВЛ-1М4 (Ag/AgCl) та ЭПЛ-02 (Pt); вольтметр – В234 [6]. Кількісне визначення АОА виконували проти стандартного зразка галової кислоти в інтервалі концентрацій 0,021-1,7 мг/см<sup>3</sup>, задана концентрація стандартних розчинів використовувалася для побудови градуіровочної прямої та визначення С<sub>х</sub>. Інтегральне значення вмісту АОА (мг/г) визначали за формулою:  $АОА = V_A \cdot C_x \cdot V_1 / V_A \cdot m^{-1}$ , де V<sub>A</sub> – об'єм зразку для аналізу (см<sup>3</sup>); С<sub>х</sub> – значення антиоксидантної активності за градуіровочною прямою (мг/см<sup>3</sup>); V<sub>1</sub> – загальний об'єм аналізованого зразку (см<sup>3</sup>); V<sub>1</sub>/V<sub>A</sub> – розведення; m – маса аналізованого зразку (г).

Значення окисно-відновного потенціалу (ОВП) для фітокомплексу отримані методом циклічної вольтамперометрії за допомогою електрохімічної станції Autolab PGSTAT128N. Дослідження проводилося в стандартному триелектродному електрохімічному осередку з електродами: робочій – скловуглецевий, допоміжний – Pt, порівняльний – Ag/AgCl; швидкість розгортки потенціалу – 100 мВ/с.

Об'єктом досліджень *in vivo* став збір антиоксидантний (ЗА-Фіто+К), що містив водні екстракти листя суниці, листя смородини, листя ожини, листя лимоннику, трави іван-чаю та додатково кверцетин. Оскільки довгострокові депресивні стани й хронічний стрес викликають генералізовані зміни в організмі з порушенням внутріклітинного гомеостазу, метаболізму та про-антиоксидантного балансу, досліджуваний препарат було доцільно вивчити на моделі глюкокортикоїд-індукованого окислювального стресу [5].

Дослід виконували на 40 білих нелінійних щурах самках масою 200-240 г, що були поділені на 5 експериментальних груп. Глюкокортикоїд-індукований окислювальний стрес моделювали згідно стандартній методиці шляхом щоденного внутрішньошлункового введення преднізолону в дозі 50 мг/кг протягом 14 діб. Через 3 години після кожного введення преднізалону тваринам внутрішньошлунково вводили засіб ЗА-Фіто+К в дозах 100 й 200 мг/кг та аскорбінову

кислоту (в якості препарату порівняння) в дозі 100 мг/кг у вигляді водних розчинів. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість води очищеної задля відтворення рівних умов експерименту. На 15-у добу експерименту проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під хлороформним наркозом, відбирали кров для отримання сироватки; проводили лапаротомію й забирали верхній центральний сегмент печінки для отримання гомогенату. Отриманий біологічний матеріал щурів досліджували на кількісний вміст В гомогенаті печінки й сироватці крові визначали вміст продуктів перекісного окиснення ліпідів: дієнові кон'югати (ДК) і продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП). В гомогенаті тканин печінки вимірювали маркери активності антиоксидантної системи: вміст відновленого глутатіону (ВГ) та активність каталази [1].

Експериментальні дані були опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням стандартного пакету програм «Statistica 6.0» за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Вірогідною вважалася відмінність на рівні значущості  $p < 0,05$  (вираховували середнє арифметичне та його стандартну похибку).

**Результати та їх обговорення.** Оцінка показника АОА екстрактів трави іван-чаю, листя смородини чорної, ожини несійської, суниці садової та лимоннику китайського, які містять широкий спектр різних біологічно активних сполук показала, що вони мають помірну, але не досить високу антиоксидантну активність. З урахуванням отриманих результатів, був розроблений склад фітокомплексу з потужною антиоксидантною властивістю, що пов'язана з синергією активних компонентів. Подальші пошукові дослідження, направлені на підсилення антиоксидантних властивостей композиції, показали, що введення до складу засобу такого флавонола, як кверцетин, дозволяє збільшити показник АОА фітозбору майже в два рази від вихідного значення (табл. 1).

Таблиця 1

**Антиоксидантна активність монокомпонентних екстрактів та фітокомплексу**

Сировина досліджуваних екстрактів	АОА, мг/г:
Листя смородини чорної	43,2
Трава іван-чаю	53,7
Листя ожини несійської	65,8
Листя суниці садової	61,2
Листя лимоннику китайського	5,2
Антиоксидантний фітокомплекс	116,5
Антиоксидантний фіто комплекс з кверцетином (ЗА-Фіто+К)	247,0

Система антиоксидантного захисту складається з двох основних ланок – ферментативної (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) й неферментативної (низькомолекулярні антиоксиданти; біофлаваноїди; вітаміни А, Е, С; глутатіон тощо). Флавоноїди рослин здатні впливати на редокс-статус біологічних систем [4], тобто мають здатність регулювати інтенсивність перебігу окисних процесів та корегувати наслідки окислювального стресу.

Загальновідомо, що в реакції відновлення глутатіону відбувається окислення NADPH, який забезпечує цю реакцію відновними еквівалентами:  $GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$ ;  $E^0 GSSG, 2H^+ / 2GSH = -0,24$  В. Ця реакція має важливе значення, оскільки відновлений глутатіон є основним ендogenous антиоксидантом, що визначає окисно-відновну характеристику внутрішньоклітинного середовища. Визначено, що значення ОБП для розробленого фітокомплексу складає 0,24 В. Це значення є значно меншим, ніж у вітаміну С ( $E_{ascorbyl\bullet, H^+ / ascorbate} = 0,28$  В) й вітаміну Е ( $E_{\alpha\text{-Toc}\bullet, H^+ / \alpha\text{-TocH}} = 0,50$  В) [12]. Отже, фенольні антиоксиданти фітокомплексу можуть служити роль донорів атомів водню, забезпечуючи відновними еквівалентами систему глутатіону, яка, в свою чергу, частково підтримує відновлену форму вітамінів С та Е, що виконують захисну функцію в різних компартментах клітини при оксидативному стресі [15].

Крім фенольних антиоксидантів, важливим компонентом в складі фітокомплексу є аскорбінова кислота (на рівні 1,6 мас.%). Вміст аскорбінової кислоти в такій кількості приводить до утворення комплексу у вигляді аскорбінової кислоти, напівгідроаскорбінової кислоти й дегідроаскорбінової кислоти в присутності відновленого глутатіону [13], таким чином, цей комплекс виконує роль редокс-буфера, головною функцією якого є нейтралізація радикалів кисню.

При дослідженні антиоксидантних властивостей комплексу ЗА-Фіто+К на тваринній моделі *in vivo* було продемонстровано, що досліджуваний тест-зразок здатен виявляти помірну антиоксидантну дію. Обидві дослідні дози були здатні практично на одному рівні вірогідно зменшувати вміст дієнових кон'югантів та ТБК-активних продуктів в сироватці крові ( $p < 0,05$  проти контрольної патології). З одного боку це вказує на зменшення процесів перекисного окиснення ліпідів в різних клітинах, а з іншого – на зменшення цитолізу клітин, до якого саме й призводять ці процеси.

По відношенню до маркерів ПОЛ/АОС в тканинах печінки більш виразний антиоксидантний вплив ЗА-Фіто+К продемонстрував в дозі 200 мг/кг, що свідчить про дозозалежність питомого ефекту. Комбінований фітозбір в дозі 200 мг/кг був здатний викликати значущу корекцію співвідношення анти- й прооксидантних маркерів, що свідчить його здатність перешкоджати процесам ліпопероксидації в печінці (табл. 2). Й хоча досліджуваний засіб в цій дозі спрацював на рівні референтної групи, де використовували високі дози аскорбінової кислоти, скоріше за все фітозбір має більш сприятливий профіль безпеки з боку сечовидільної системи [10].

ЗА-Фіто+К в дозі 100 мг/кг був здатний корегувати лише деякі з досліджуваних параметрів на тлі стійкого глюкокортикоїд-індукованого окислювального стресу у щурів. В першу чергу, це свідчить про інтенсивність розвитку оксидативного стресу, що чинить модельна патологія, для корекції якого недостатньо суми антиоксидантів, що містяться в цій дозі засобу. Проте, можливо, ця доза може бути ефективною при довгостроковому профілактичному застосуванні.

Таблиця 2

**Вміст про- й антиоксидантних маркерів в сироватці крові й в гомогенаті печінки щурів після 14 днів внутрішньошлункового введення ЗА-Фіто+К за умов моделювання окислювального стресу, n=8**

Показник	Інтактний контроль	Контроль-на патологія	ЗА-Фіто+К 100 мг/кг	ЗА-Фіто+К 200 мг/кг	Аскорбінова кислота 100 мг/кг
<i>в сироватці крові</i>					
ДК (нмоль/мл)	13,62±0,7 4	18,48±1,02 *	15,37±0,92 **	14,26±0,70 **	14,16±0,78 **
ТБК-АП (нмоль/мл)	1,36±0,12	1,96±0,10 *	1,54±0,08 **	1,51±0,07 **	1,48±0,16 **
<i>в гомогенаті тканин печінки</i>					
ДК (нмоль/мг)	2,86±0,22	3,84±0,28 *	3,35±0,18 **	3,07±0,21 **	3,12±0,12 **
ТБК-АП (нмоль/мг)	0,22±0,04	0,40±0,08 *	0,35±0,03 *	0,28±0,03 **	0,26±0,04 **
ВГ (мг/г)	2,62±0,24	1,42±0,20 *	1,90±0,09 */**	2,10±0,12 **	2,05±0,2 **
Активність каталази (пит. акт./мг)	0,29±0,02	0,12±0,04 *	0,14±0,07 *	0,19±0,03 */**	0,22±0,02 */**

Примітка: \* – відмінність вірогідна, відносно значень тварин групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінність вірогідна, відносно значень тварин групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );

Дослідження продемонстрували, що ЗА-Фіто+К в дозі 200 мг/кг володіє помітними антиоксидантними властивостями, та потенційно володіє гепатопротекторним ефектом, який також реалізується через антиоксидантний механізм дії. На даному етапі дослідження даний засіб вже може бути застосований, як альтернатива сучасним антиоксидантним біологічно активним добавкам та є перспективним для впровадження в фармацевтичну промисловість.

### Висновки

Виходячи з отриманих даних, можна підсумувати, що компоненти розробленого антиоксидантного фіто комплексу є синергетиками в перебігу реакцій, направлених на нейтралізацію надмірної кількості кислородних радикалів.

У дослідженого антиоксидантного збору ЗА-Фіто+К в дозі 100 мг/кг був виявлений помірний антиоксидантний ефект, що сприяв частковій нормалізації окремих показників про- й антиоксидантної системи. При застосуванні збору ЗА-Фіто+К в дозі 200 мг/кг був помічений більш виражений антиоксидантний ефект, що за характером впливу на досліджувані показники був порівняний з високою дозою аскорбінової кислоти.



## Література

1. Кучеренко М.Е., Бабенюк Ю.Д., Войціцький В.М. Сучасні методи біохімічних досліджень. Учебний посібник. - Київ: Фітосоціоцентр, 2001. - 424 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Під.ред. А.М.Грозінський. К.: Видавництво «Українська Радянська Енциклопедія ім. М.П.Бажана, УВКЦ «Олімп», 1992. –544с.
3. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в медицине и биологии. Строение, свойства, механизмы действия. LAP. 2012. – 488с.
4. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство / Под ред. О.Г. Хурцилавы, Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса. Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. — 340 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева – 2-е издание, переработанное и дополненное, 2005, 832 с.: ил.
6. Шарафутдинова Е.Н., Иванова А.В., Матерн А.И. Качество пищевых продуктов и антиоксидантная активность. Аналитика и контроль, 2011, т. 15, № 3, с.281-285.
7. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1), 9-19.
8. Brewer M.S. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2011 vol. 10, p .221-247
9. Circu, M. L., & Aw, T. Y. (2010). Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free radical biology & medicine*, 48(6), 749-62.
10. Gurm, H., Sheta, M. A., Nivera, N., & Tunkel, A. (2012). Vitamin C-induced oxalate nephropathy: a case report. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2(2), 10.3402/jchimp.v2i2.17718. doi:10.3402/jchimp.v2i2.17718
11. Hermes-Lima M. *Oxygen in Biology and Biochemistry: Role of Free Radicals Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*, 2004, Chapter 12, p.319 – 368.
12. Hermes-Lima M. *Oxygen in Biology and Biochemistry: Role of Free Radicals Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*, 2004, Chapter 12, p.319 – 368.
13. Sapper H., Kang S, Paul H. et al. The reversibility of the vitamin C redox system: Electrochemical reasons and biological aspects. 1982, *Z. Naturforsch.*, B. 37, p.942-946 Lü,
14. J. M., Lin, P. H., Yao, Q., & Chen, C. (2009). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of cellular and molecular medicine*, 14(4), 840-60.
15. Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free radical biology & medicine*, 51(5), 1000-13.

# **ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ НА ХАРАКТЕР ПОСТПРАНДІАЛЬНОЇ ГЛІКЕМІЇ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Загайко А.Л., Литкін Д.В., Брюханова Т.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Сучасне універсальне визначення метаболічного синдрому (МС) розглядає його як комплекс декількох патологічних станів, серед яких з особливою важливістю виділяють абдомінальне ожиріння й підвищення рівня глюкози в плазмі крові натщесерце, яке з часом перетворюється на стійку інсулінорезистентність. За даними International Diabetes Federation майже 25% дорослого населення світу страждають на метаболічний синдром. Залежно від багатьох факторів в популяції захворюваність на МС в деяких регіонах світу може сягати до 84% [1, 5, 7, 10].

Близько 69% пацієнтів з підвищеною глюкозою в плазмі крові й 86% пацієнтів з цукровим діабетом страждають на метаболічний синдром. При цьому майже у половини всіх осіб, хворих на МС, спостерігається підвищення базального вмісту глюкози (47,1%), решта поділяються на осіб з нормальною толерантністю до глюкози (14,5%), з порушенням толерантності до глюкози (4,5%) та з цукровим діабетом (33,9%). Практично в усіх пацієнтів з метаболічним синдромом спостерігається надмірне значення індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (за рахунок підвищення рівня сироваткової глюкози й інсуліну), збільшення значення якого, в свою чергу, також чітко корелює зі збільшенням індексу маси тіла й вісцеральним ожирінням [1, 4, 12].

Кореляція ризику захворюваності на МС з вищезазначеними критеріями опосередковано співвідноситься зі спостереженням, що одне з центральних місць в патогенезі метаболічного синдрому посідає дисбаланс статевих гормонів, який додатково посилюється на тлі підвищення активності ферменту жирової тканини ароматази й залежить віку, статі й індексу маси тіла. Також існує багато даних щодо безпосереднього взаємозв'язку між дисбалансом статевих гормонів та гіперглікемією. Так, діабет й гіперглікемія асоційовані зі зниженням плазмового рівня тестостерону й підвищенням плазмового рівня естрадіолу. Також наявні данні щодо зв'язку між збільшенням рівня естрогенів й зниженням чутливості клітин до інсуліну. Високий фізіологічний й надфізіологічний рівень естрадіолу у пацієнтів знижує експресію інсулінзалежного транспортеру глюкози GLUT4, що призводить до збільшення вмісту глюкози й інсуліну в плазмі крові й, як наслідок, до збільшення індексу інсулінорезистентності НОМА-IR [1, 6, 8, 12].

Враховуючи вищезазначене можна висунути гіпотезу стосовно ймовірності впливати на основні прояви метаболічного синдрому через корекцію гормонального статусу пацієнта, а саме через зменшення ароматазної активності жирової тканини, що також потенційно може віддзеркалюватися в корекції вуглеводного обміну.

Таким чином, метою даного етапу дослідження стало вивчення впливу інгібіторів ароматази третього покоління (летрозолу, анастрозолу й екземестану) на характер постпрандіальної глікемії хом'ячків молодого віку різної статі на тлі експериментального МС.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 100 сирійських хом'ячках обох статей віком 1 місяць (на момент початку експерименту). Відповідно до статі (самці/самиці) тварини були порівну розподілені на 2 експериментальних кластери. Кожен з кластерів був поділений на 5 експериментальних підгруп по 10 тварин у кожній: група тварин інтактного контролю (ІК); група тварин контрольної патології (КП); група тварин, що отримували екземестан; група тварин, що отримували летрозол; група тварин, що отримували анастрозол.

Моделювання експериментальної патології (аліментарного метаболічного синдрому) здійснювали згідно методичних рекомендацій з використанням висококалорійної дієти з високим вмістом жирів й вуглеводів (з високою часткою фруктози) впродовж 6 тижнів [1]. Тварини, що виступали як група інтактного контролю, утримувалися на збалансованому стандартному раціоні для хом'ячків впродовж всього експерименту [1, 8].

Вплив на перебіг експериментального метаболічного синдрому через зменшення периферійної ароматазної активності жирової тканини тварин здійснювали препаратом з класу стероїдних інгібіторів ароматази екземестаном (Екземестан-ВІСТА®, Румунія) й препаратами з класу триазольних інгібіторів ароматази: летрозолом (Летромара®, Україна) й анастрозолом (Анастрозол САНДОЗ®, Німеччина). Дози препаратів еквівалентні для тварин були розраховані з урахуванням середньотерапевтичних добових доз препаратів для людини, міжвидової різниці маси та площі поверхні тіла, й були встановлені в кількості 3,086 мг/кг екземестану, 0,309 мг/кг летрозолу й 0,126 мг/кг анастрозолу на добу для хом'ячків [1, 9].

Інгібітори ароматази починали вводити після відтворення експериментальної моделі (через 6 тижнів після початку експерименту). Необхідну індивідуальну для тварину дозу препарату зважували, після чого диспергували в одному мілілітрі води очищеної й вводили один раз на добу внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду впродовж трьох тижнів. Тваринам, що не отримували препаратів, замість них вводили отримували лише воду очищену в тому ж об'ємі для відтворення рівних умов експерименту. Після початку лікування раціон тварин всіх експериментальних груп залишався незмінним. Таким чином, режим введення препаратів дає змогу оцінити вплив лише медикаментозного лікування на перебіг експериментального метаболічного синдрому, й екстраполювати отримані результати на пацієнтів у яких дієти не показують ефективних результатів через низьку комплаєнтність та інші фактори [1, 8].

Після курсового введення препаратів впродовж 19-и діб (або еквівалентного часу очкування в разі відсутності лікування) визначали досліджувані параметри. Визначення характеру постпрандіальної глікемії у хом'ячків проводилося непрямим методом із застосуванням перорального глюкозотолерантного

тесту (ПГТТ). За умов проведення тесту тварин позбавляли вільного доступу до їжі за 8 годин, а за 1 годину їм вводилися досліджувані засоби. Вміст глюкози визначали в цільній крові, отриманій з капілярів ясен тварин, натщесерце та через 30, 60, 90 й 120 хвилин після внутрішньо шлункового введення розчину глюкози в дозі 3 г/кг. Вплив препаратів на характер постпрандіальної глікемії оцінювався виходячи зі ступеню зниження загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час» ( $AUC_{Glu}$ ), яку було розраховано за сумою площі трапецій в отриманих інтервалах часу спостереження [2].

Рівень глюкози в сироватці крові визначали електрохімічним експрес-методом за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy<sup>®</sup> (LifeScan, США) із застосуванням тест-смужок One Touch Ultra<sup>®</sup> (LifeScan, США) згідно інструкції до застосування. Отримані результати статистично оброблялися із використанням непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U-Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0 та MS Excel 2007 [1].

**Результати та їх обговорення.** Визначення характеру постпрандіальної глікемії є необхідним дослідженням для оцінки роботи інсулярного апарату як в клінічній практиці, так і в експериментальному дослідженні [11]. Для оцінки даного параметру у хом'яків з експериментально індукованим метаболічним синдромом був обраний пероральний глюкозотолерантний тест, впродовж якого визначали концентрацію глюкози в цільній крові тварин. Про перебіг постпрандіальної глікемії та адекватність роботи інсулярного апарату судили виходячи з характеру отриманих графіків та загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час». Слід зазначити, що згідно отриманим графікам практично в усіх випадках модельна дієта призводила до розвитку у тварин класичної інсулінорезистентності, що виражалось в характерному піці концентрації на 30-у хвилину з уповільненим та неповним зниженням к 2-му часу спостереження. Рівень глікемії в усіх групах тварин під час перебігу ПГТТ дуже сильно залежав від концентрації глюкози в постабсорбтивний період. У здорових тварин чіткий пік концентрації глюкози в період абсорбції та подальше монотонне зниження цього показника на графіку майже до вихідних значень.

У молодих самців хом'яків, що отримували екземестан, під час ПГТТ базальний та кінцевий вміст глюкози не відрізнялися від інтактного ( $p \geq 0,05$ ), а пік концентрації та відрізок 30-90 хвилин вірогідно відрізнявся від значень як ІК, так і КП ( $p \leq 0,05$ ), що свідчить про невеликі залишкові прояви інсулінорезистентності; загальний показник  $AUC_{Glu}$  зменшувався на 39,1% (рис. 1). Під впливом летрозолу, значно покращувався базальний рівень глюкози, що вплинуло також й на покращення постпрандіальних концентрацій, які, однак, статистично відрізнялися від значень обох контролів ( $p \leq 0,05$ ), що може вказувати на незначні прояви стійкої толерантності клітин до глюкози; сумарне зниження площі під кривою дорівнювало 32,9% (табл. 1). Вихідний вміст глюкози в крові молодих самців групи Анастрозол вірогідно не відрізнявся від значень КП, проте вірогідно зменшувався пік концентрації на 30-у хвилину після введення розчину глюкози, що може вказувати як на зменшення проявів інсулінорезистентності, так і на активну декомпенсаторну секреторну реакцію підшлункової за-

лози. Загальний показник  $AUC_{Glu}$  під дією цього препарату зменшувався на 14,8% у порівнянні з КП.

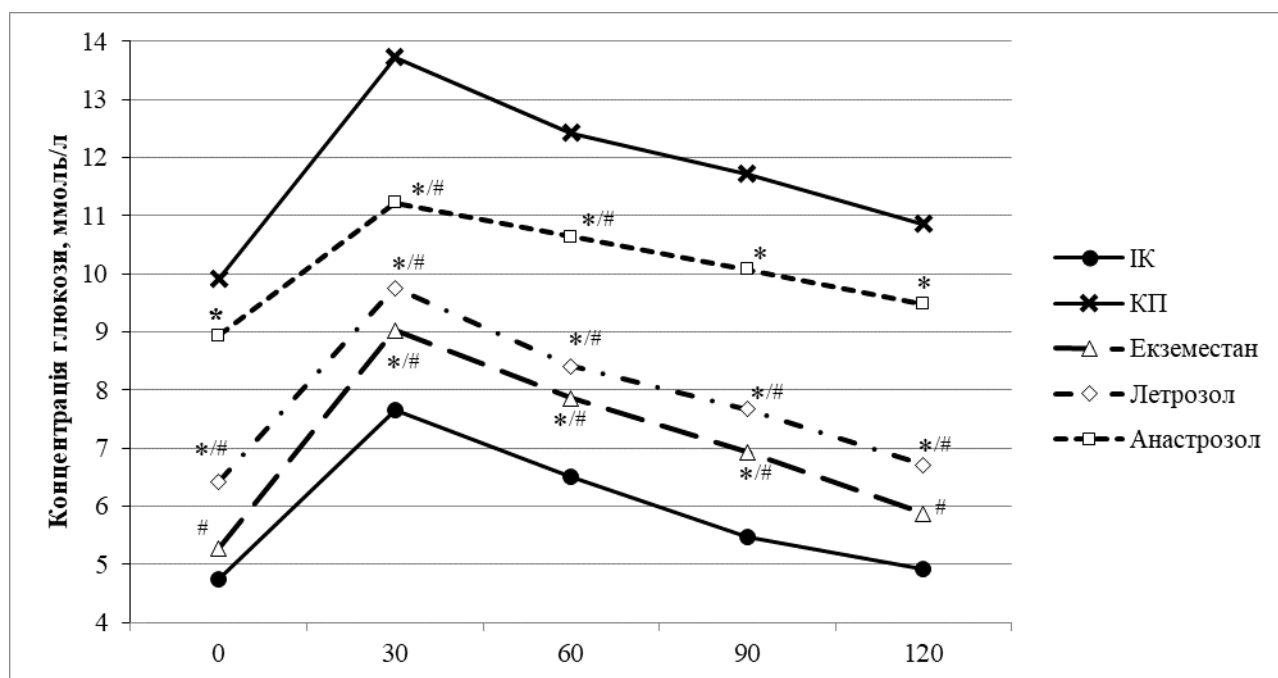


Рис. 1 Динаміка рівня глюкози в крові самців хом'ячків молодого віку під час ПГТТ впродовж 120 хвилин. \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); # – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

У молодих самиць показники постпрандіальної глікемії сильно залежали від впливу досліджуваних інгібіторів ароматази на базальне значення, отримані графіки мали звичайну структуру, а зниження концентрації було монотонним майже в усіх випадках (рис. 2). Досліджувані препарати в різній мірі були здатні зменшувати прояви толерантності до глюкози, що виражалось в вірогідному зниженні піку концентрації глюкози у порівнянні з КП ( $p \leq 0,05$ ), однак найефективніше у молодих самиць показав себе летрозол, під впливом якого вихідна та пікова концентрація глюкози не відрізнялися від аналогічних інтактних показників ( $p \geq 0,05$ ). Варто відзначити, що базальний рівень глюкози в групі Анастрозол не мав статистичної відмінності від даного показнику в групі КП, що вплинуло на положення графіку відносно осі ординат, але показник глікемії на 30-у та 90-у хвилину вірогідно зменшувався ( $p \leq 0,05$  проти КП), що може свідчити про ефективну декомпенсацію інсулінорезистентності підшлунковою залозою. Застосування препаратів екземестан, летрозол та анастрозол приводили до зменшення загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час» на 20,4%, 28,2% та 12,6% відповідно (табл. 1).

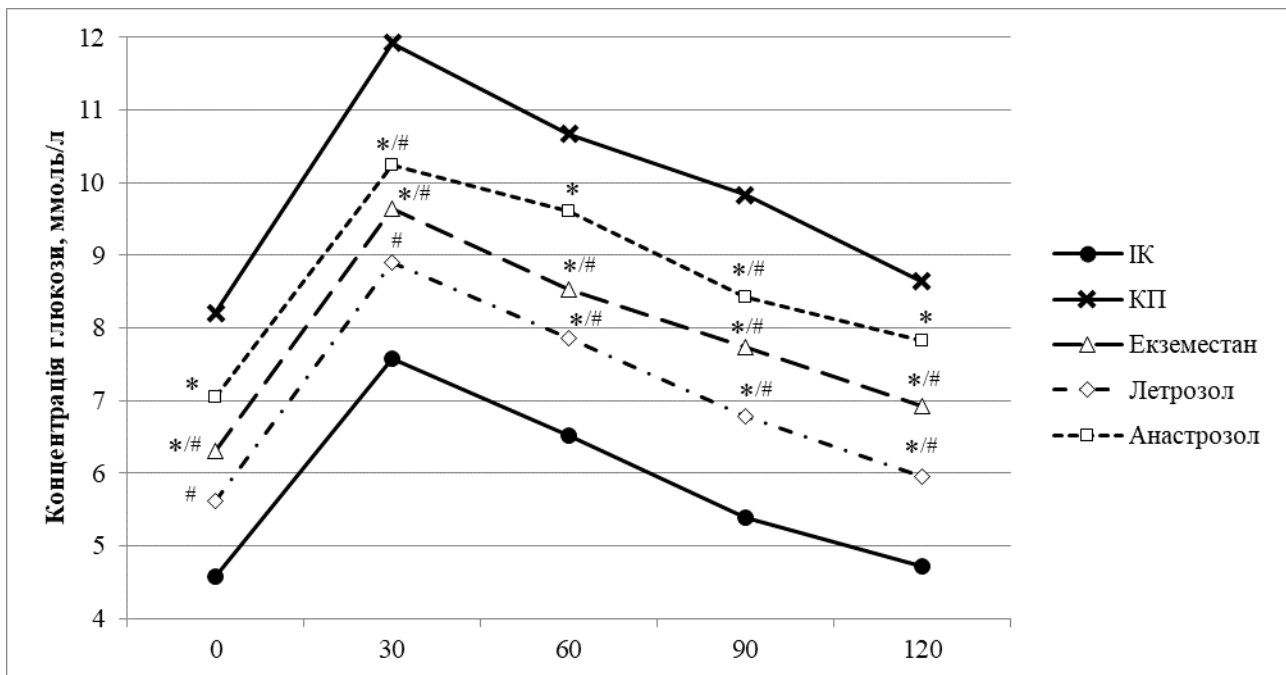


Рис. 2 Динаміка рівня глюкози в крові самиць хом'ячків молодого віку під час ПГТТ впродовж 120 хвилин. \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); # – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 1

**Загальна площа під кривою  $AUC_{Glu}$  на графіку динаміки рівня глюкози під час ПГТТ в крові хом'ячків молодого віку різної статі**

Експериментальна група	Площа під кривою, ммоль/л*120 хв	
	Самці	Самиці
ІК	733,4 ± 42,7	723,8 ± 33,3
КП	1448,0 ± 95,8*	1225,4 ± 56,2*
Екземестан	887,9 ± 48,3*/#	975,9 ± 70,7*/#
Летрозол	972,2 ± 52,7*/#	879,5 ± 58,8#
Анастрозол	1234,2 ± 73,1*	1071,3 ± 40,6*/#

Примітки:

- 1) \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );
- 2) # – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

**Висновки**

В ході перорального глюкозотолерантного тесту було виявлено, що інгібітори ароматази здатні покращувати перебіг постпрандіальної глікемії у хом'ячків різної статі молодого віку з експериментально індукованим метаболічним синдромом, зменшувати прояви інсулінорезистентності та толерантності клітин до глюкози. В першу чергу, на це вказує здібність досліджуваних препаратів в усіх випадках статистично значуще зменшувати пікові концентрації глюкози у порівнянні з контрольною патологією. Через це всі досліджувані препарати помірно зменшували показник площі під кривою «концентрація глюкози – час» на графіках динаміки рівня глюкози. Слід зазначити, що дослі-

джувані засоби не володіють прямою антигіперглікемічною дією, проте вони можуть мати перспективу використання в терапії коморбідних станів, асоційованих з гіперестрогенемією та розладами вуглеводного обміну, таких як метаболічний синдром.

#### Література

1. Загайко А.Л. Вплив інгібіторів ароматази третього покоління на окремі компоненти перебігу експериментального метаболічного синдрому / А.Л. Загайко, Д.В. Литкін, А.В. Малоштан // Медична та клінічна хімія. – 2017. – №4(73). – С. 41–50.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова и др. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
3. Animal models of metabolic syndrome: a review / S. K. Wong, K.-Y. Chin, F. H. Suhaimi // *Nutr Metab (Lond)*. – 2016. – 13. – 65.
4. Charles M. A. Metabolic syndrome and hyperglycemia: congruence and divergence / M.A. Charles, P. B. Landsman, S. M. Grundy. // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – №98 (7). – P. 982–985.
5. Desroches S. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome / S. Desroches, B. Lamarche. // *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. – 2007. – №32. – P. 23–32.
6. Imbalance in sex hormone levels exacerbates diabetic renal disease / [Q. Xu, C.C. Wells, J.H. Garman et al.]. // *Hypertension*. – 2008. – 51(4). – P. 1218–1224.
7. Kaur J. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome [Published online] / J. Kaur // *Cardiology Research and Practice*, Article ID 943162. – 2014. – Access mode: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2014/943162/>.
8. Lytkin, D. V., Zagayko, A. L., & Briukhanova, T. O. (2018). The effect of third-generation aromatase inhibitors on aromatase activity in visceral adipose tissue. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9(2), 209-215. <https://doi.org/10.15421/021831>
9. Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27-31.
10. The prevalence of metabolic syndrome in various populations / G.Kolovou, K. Anagnostopoulou, K. Salpea, D. Mikhailidis. // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2007. – №333. – P. 362–371.
11. Wopereis, S., Rubingh, C. M., van Erk, M. J., Verheij, E. R., van Vliet, T., Cnubben, N. H. P., Hendriks, H. F. J. (2009). Metabolic Profiling of the Response to an Oral Glucose Tolerance Test Detects Subtle Metabolic Changes. *PLoS ONE*, 4(2), e4525. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004525>
12. Yin J. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers [Published online] / J. Yin, M. Li, L. Xu. // *Diabetol Metab Syndr*. – 2013. – 5: 71. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833654/>.

## ДОСЛІДЖЕННЯ МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ПЕРСИКА ЗВИЧАЙНОГО

Зайченко Г. В., Міщенко О. Я., Шаріфов Х. Ш., Халєєва, О. Л.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

У дослідженнях останніх років виявлено, що провідним механізмом патогенезу багатьох захворювань та дистресу є дисбаланс в системі перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту. Надлишок вільних радикалів супроводжується індукцією процесів вільнорадикального окислення біомакромолекул. При цьому порушується структурно-функціональна цілісність клітинних мембран, і, як наслідок, відбувається пошкодження клітин організму [3]. У зв'язку з цим одним із шляхів підвищення адаптації організму до несприятливих умов навколишнього середовища, підвищення його стресостійкості є використання засобів антиоксидантної дії. Найбільш перспективним напрямком є застосування засобів рослинного походження, що містять поліфенольні сполуки з антиоксидантними властивостями, мають широкий спектр дії та мінімальні побічні ефекти при їх тривалому застосуванні [7, 9].

У листях персика звичайного (*Persica vulgaris* L.) широко представлені флавоноїди, які знаходяться у вигляді глікозидів і вільних молекул (кемпферол-3-глюкопіранозид, кемпферол-3-софорозид, кверцетин-3-софорозид, кверцетин) [5, 13]. Відомо, що флавоноїди мають високу антирадикальну активність. Будучи антиоксидантами, вони захищають клітини організму від шкідливої дії активних радикалів, які постійно утворюються в результаті природних метаболічних процесів, а також під впливом зовнішніх факторів (забруднення навколишнього середовища, куріння, радіація, побутова хімія). Негативний вплив вільних радикалів проявляється також прискоренням процесу старіння організму, порушенням імунітету, виникненням онкологічних захворювань [2, 12, 20]. Антиоксидантні властивості флавоноїдів визначаються фенольним фрагментом молекули, який має високу рухливість електронів. Структурний аналіз та експериментальні дані свідчать про прямий взаємозв'язок між антиоксидантною активністю флавоноїдів і кількістю фенольних ОН-груп в їх молекулах [1, 6]. Флавоноїди, виступаючи донорами атомів водню, здійснюють зв'язування іонів металів вільних радикалів. Хелатування іонів металів вільних радикалів є ще одним важливим механізмом антиоксидантної дії природних флавоноїдів [11]. Флавоноїди можуть виступати як структурні антиоксиданти. Проникаючи в гідрофобну область мембрани, молекули флавоноїдів зменшують рухливість ліпідів, що знижує ефективність взаємодії вільних радикалів з новими ліпідними молекулами. Антиоксидантна активність флавоноїдів зростає в присутності аскорбінової кислоти [14]. Висока антиоксидантна активність флавоноїдів може бути наслідком їх гальмівного впливу на ферменти і зв'язування гормонів з цитоплазматичними та ядерними рецепторами, а також індукція експресії генів [4]. Флавоноїди, будучи антиоксидантами, інактивують вільні радикали, змен-



шують інтоксикацію, пом'якшують прояви побічних ефектів, викликаних синтетичними ксенобіотиками [2].

Флавоноїди забезпечують адаптогенну активність екстракту з листя персика звичайного. Вони виявляють здатність обмежувати дію стресу, забезпечують його профілактику, послаблюють симптоматику наявного стресу, знижують його потенційні наслідки, які призводять до значного порушення імунітету, підвищують стійкість організму до впливу несприятливих зовнішніх факторів [12]. Антиоксидантну активність флавоноїдів листя персика звичайного можна розглядати як можливий механізм, через який реалізуються детоксикаційний, адаптогенний, імуномодулювальний і протипухлинний ефекти [11, 12].

З огляду на те, що до складу густого екстракту з листя персика звичайного входять поліфенольні сполуки 12,8% (серед них сума флавоноїдів становить 4,71%), які виявляють антиоксидантну активність, було доцільним провести дослідження їх мембраностабілізуючих властивостей.

**Матеріали та методи.** Досліджено густий екстракт з листя персика звичайного (ГЕЛП), який отримано на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Кисличенко В. С. шляхом упарювання 30% спиртового витягу з листя персика сорту «Сальве», заготовленого в Таджикистані в серпні 2014 року після збору плодів. Вологість густого екстракту становила 10,93% [15].

Вивчення мембранопротекторних властивостей ГЕЛП проводили методом спонтанного гемолізу за Jager F.S. [10]. Метод заснований на вимірюванні концентрації позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить у сироватку крові внаслідок лізису мембран еритроцитів, викликаного перекисним окисненням мембранних ліпідів киснем повітря. У даному експерименті як препарат порівняння використовували токоферолу ацетат – синтетичний препарат природного антиоксиданту вітаміну Е [17] та препарат «Імуно-Тон», аналог за фармакологічною дією. Критерієм вибору вітаміну Е послужили його антиоксидантні властивості, тобто здатність ефективно «гасити» синглетний кисень і «перехоплювати» вільні радикали [1]. Як обов'язковий компонент біологічних мембран токоферолу ацетат виявляє протективні властивості щодо стабілізації мембранних структур. Крім того, у порівнянні з іншими антиоксидантами вітамін Е – один з найбільш ефективних і тому часто використовується в експериментальній фармакології як стандартний препарат з мембраностабілізуючими властивостями. Виходячи з дози для людини (300 мг/кг), умовнотерапевтична добова доза вітаміну Е для щурів склала 50 мг/кг [19].

У дослідах використовували безпородних білих щурів самців масою 180-200 г. Досліджувані препарати тваринам вводили щодня внутрішньошлунково. Контрольні тварини отримували воду. На 14-у добу досліду у всіх тварин брали кров із хвостової вени і визначали ступінь гемолізу еритроцитів у дослідних і контрольній групах ( $\lambda = 540$  нм). Розрахунок проводили за формулою:

$$X = \frac{(E1 + E2)}{2E3} \times 100\%,$$

де  $E1$  - екстинкція першої проби з робочим розчином;

*E2* - екстинкція другої проби з робочим розчином;

*E3* - екстинкція проби з дистильованою водою.

При проведенні досліджень дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з директивами Європейського Союзу 2010/10/63 EU із захисту тварин, які використовуються для наукових цілей [18].

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica, V. 6,0» [8, 16].

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження мембраностабілізуючої дії ГЕЛП на моделі спонтанного гемолізу наведені в таблиці.

Таблиця

**Мембраностабілізуюча дія ГЕЛП та препаратів порівняння на моделі спонтанного гемолізу**

Умови досліджу	n	Доза	Ступінь гемолізу, %	Мембраностабілізуюча активність, %
Інтактний контроль	6		23,85±1,18	-
ГЕЛП	6	100 мг/кг	17,45±1,32*	26,8
Вітамін Е	6	50 мг/кг	16,40±1,42*	31,0
Сироп «Імуно-Тон»	6	15 мл/кг (1:100)	18,77±1,32	21,3

Примітки:

1. \* – відхилення достовірні щодо інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;
2. n – кількість тварин у групі.

У ході експерименту достовірно зниження ступеня спонтанного гемолізу в дослідних тварин у порівнянні з групою інтактного контролю спостерігали під дією ГЕЛП та еталонного антиоксиданта вітаміна Е.

Досліджуваний засіб ГЕЛП виявляв мембраностабілізуючу активність на рівні класичного антиоксиданта вітаміна Е. Аналог за фармакологічною дією препарат порівняння «Імуно-Тон» у дозі 15 мл/кг не чинив вірогідного захисного впливу на мембранні структури еритроцитів.

## Висновки

Густий екстракт з листя персика звичайного на моделі спонтанного гемолізу виявив помірну мембраностабілізуючу активність. За вираженістю даного виду активності він не поступався класичному антиоксиданту вітаміну Е. Препарат порівняння «Імуно-Тон» не виявив вірогідного гальмівного впливу на гемоліз.

## Література

1. Антиоксидантная активность некоторых фитопрепаратов, содержащих флавоноиды / О. Л. Кулагин и др. // Фармация. – 2007. – Т. 55, № 2. – С. 30–32.
2. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И. С. Чекман и др. // Український медичний часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 36-39.
3. Зайченко, Г. В. Вплив екстракту листя персика на стан метаболічних процесів та прооксидантно/антиоксидантний баланс щурів в умовах хронічного іммобілізаційного стресу / Г. В. Зайченко, Х. Ш. Шаріфов, О. Я. Міщенко, О. Ю. Кошова // ScienceRise. Pharmaceutical Science. – 2017. – № 1 (5). – С. 13-16.
4. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині / А. Я. Кобзар – К.: Медицина, 2007. – 544 с.
5. Корнильев Г. В. Изменение содержания фенольных веществ в плодах и листьях нектарина / Г. В. Корнильев, В. Н. Ежов // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия биология. – 2009. – № 10 (878). – С. 21-27.
6. Корнильев Г. В. Об антиоксидантной активности листьев некоторых сортов нектарина / Г. В. Корнильев, В. Н. Ежов // Бюллетень Никитского ботанического сада. – 2008. – № 97. – С. 68-71.
7. Куркин, В. А Фенилпропаноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной и иммуномодулирующей активности [Электронный ресурс] / В. А. Куркин, В. В. Поройков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2, Ч. 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22694>
8. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
9. Липкан, Г. Н. Лекарственные растения – адаптогены [Текст]: 3-е изд- переработан., исправл. и доп. / Г. Н. Липкан. – К., 2014. – 686 с.
10. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії / Л. М. Вороніна та ін. – Харків: Основа, 1996. – 432 с.
11. Природные флавоноиды / Д. Ю. Корулькин и др. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2007. – 232 с.
12. Растительные флавоноиды как функциональные добавки в косметических и пищевых продуктах / М. В. Кривченкова, Е. В. Клышинская, М. А. Ильиных, С. Н. Бутова // Вестник Российской академии естественных наук. – 2012. – № 3. – С. 47-51.
13. Упир Л. В. Персик звичайний. // Фармацевтична енциклопедія: 2-ге вид., перероб. і доп. / гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – К.: Моріон, 2010. – С. 1079.
14. Филиппенко Т. А. Антиоксидантное действие экстрактов лекарственных растений и фракций их фенольных соединений / Т. А. Филиппенко, Н. Ю. Грибова // Химия растительного сырья. – 2013. – № 1. – С. 77-81.

15. Фитохимическое и фармакологическое изучение листьев *Persica vulgaris*, заготовленных в Таджикистане / Л. В. Ленчик, Г. Ф. Наврузова, В. С. Кисличенко и др. // «Vestnik» of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy. – 2014. – Т. 4, №3 (68). – С. 126-132.
16. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учеб. / А. А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
17. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications / R. Rahimi et al. // Biomed Pharmacother. – 2005. – Vol. 59, № 7. – P. 365-373.
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2010. – L. 276. – P. 33-79.
19. Effect of Chronic Treatment with Vitamin E on Endothelial Dysfunction in a Type I in Vivo Diabetes Mellitus Model and in Vitro / S. Dhein et al. // J. of Pharmacology And Experimental Therapeutics Fast Forward. – 2003. – Vol. 305 (Issue 1). – P. 114-122.
20. Inhibitory activity of flavonoids from *Prunus davidiana* and other flavonoids on total ROS and hydroxyl radical generation / M. J. Jung et al. // Archives of Pharmacal Research. – 2003. – № 26 (10). – P. 809-815.

# АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОТИГРИПОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНО-ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У СТУДЕНТІВ

Карнаух Е.В.<sup>1</sup>, Корнілова І.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

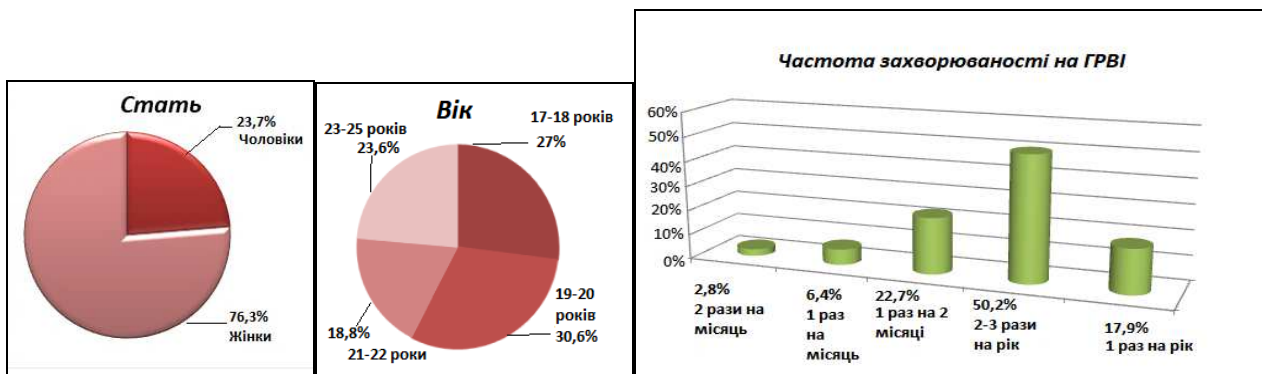
Для будь-якої країни світу проблема профілактики та лікування гострих респіраторних захворювань є поширеною та актуальною. За даними МОЗ щорічно інфекційними хворобами хворіють 40 млн людей, 90% із них займають саме гострі респіраторно-вірусні інфекції (ГРВІ) [1]. Тож кожному громадянину важливо знати, як попередити розвиток та ефективно лікуватися від ураження організму вірусом, зокрема грипу, для своєчасного попередження ускладнень.

Метою дослідження є вивчення стану захворюваності ГРВІ та визначення найпопулярніших методів щодо профілактики та лікування саме серед студентів. Особливу увагу приділено ефективності та безпеки популярних препаратів.

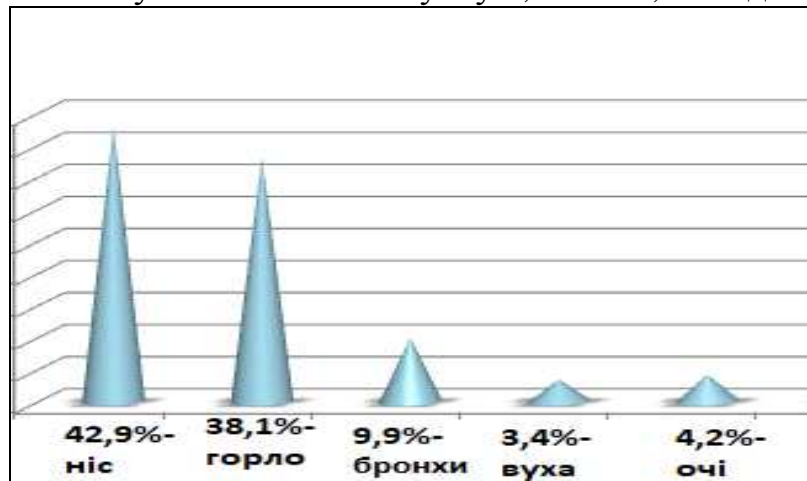
Відомо, що віруси, що викликають ГРВІ, насамперед вражають епітеліальні клітини, які покривають дихальні шляхи від носа і горла - до легень. Цих вірусів існує більш ніж 140 видів, найвідоміший – вірус грипу, але є й інші небезпечні (парагрип, аденовірус, риновірус, реовірус) [2]. Основний шлях передачі при ГРВІ – повітряно-крапельний: при кашлі та чханні з носоглотки викидаються частки слини і мокротиння. Сучасні дослідження підтверджують, що вони здатні поширюватися на відстань до 5 метрів. Нажаль, не кожен носить марлеву пов'язку, й це сприяє розповсюдженню вірусу серед оточення хворого. Збудник також може передаватися через інфікований посуд, грошові купюри, клавіатуру гаджетів, поручні у транспорті, при рукостисканні. Під час ГРВІ лікарі наполягають не чіпати обличчя, використовувати кишенькові антисептики, частіше мити руки. Найчастіші спалахи захворювання спостерігаються саме в осінньо-зимовий період.

**Матеріали та методи дослідження.** За допомогою Google Forms додатка для управління опитуваннями, який включено в офісний пакет Google Діску й знаходиться у вільному інтернет доступі [3], ми провели опитування для аналізу статі й віку студентів-медиків, як часто вони хворіють на ГРВІ, які органи найчастіше вражаються, найпоширеніші методи профілактики та лікування. Також цікаво було в'яснити, через які джерела інформації студенти дізналися про перевагу того чи іншого препарату.

**Результати та їх обговорення.** У нашому опитуванні взяли участь понад 200 студентів та інтернів віком від 17 до 25 років. Анкету заповнили 76,3% жінок та 23,7% чоловіків. Їх вік становив: 17-18 років – 27%; 19-20 років – 30,6%; 21-22 роки – 18,8% та 23-25 роки – 23,6%. Близько 2,8% студентів часто недужає на ГРВІ – 2 рази на місяць; 1 раз на місяць – 6,4%; 1 раз на 2 місяці – 22,7%; 2-3 рази на рік на рік – 50,2%; та всього 1 раз на рік – 17,9%:



Як основні клінічні прояви, у 42,9% опитуваних були відзначені закладеність та виділення з носу; у 38,1% спостерігалися біль у горлі та почервоніння слизової оболонки глотки; на сухий та вологий кашель скаржилися 9,9% студентів; й навіть ознаки отиту та кон'юнктивіту – у 3,4% та 4,2% відповідно:



Також ми дізналися, як саме студенти захищають себе від вірусу. 10,1% надає перевагу народним засобам лікування; 39,4% – лікарським препаратам+народним засобам; 45,5% – лікарським препаратам, а 5% опитуваних – взагалі не проводять профілактичні заходи.

Звичайно, дослідження не було б таким цікавим, якби ми не з'ясували які саме препарати/народні засоби користуються попитом у студентів та який вплив вони здійснюють на організм.

Оцінюючи голоси на рахунок лікарських препаратів, 31,2% опитуваних обирають противірусні засоби для системного лікування (Амізон, Мефенамінова кислота, Протефлазид, Гропринозин), що стабілізують клітинні і лізосомальні мембрани, гальмують дегрануляцію базофілів, виявляють антиоксидантну дію, нормалізують рівень простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну в осередку запалення, а також ослаблюють судинні реакції [4].

27% обирають традиційні анальгетики та антипіретики (Парацетамол, Вікс Актив, Колдрекс, Терафлю, Фервекс). Ці препарати, пригнічуючи синтез простагландинів, послаблюють запальну реакцію, але повністю не усувають її, тому що не впливають на синтез інших медіаторів запалення. Вони гальмують вироблення макроергів (АТФ) і енергії, яка може підтримувати запалення, упо-

вільнюють синтез медіаторів запалення (простагландини, брадикініни), проявляють цитостатичну дію, уповільнюють проліферативну фазу запалення.

16,3% респондентів обрали антисептичні засоби (Септолете Тотал, Ора-септ, Стрепсілс, Декатилен, Хлорофіліпт). Механізми протимікробної дії більшості антисептиків обумовлені денатурацією білка цитоплазми мікроорганізмів, порушенням проникності плазматичних мембран, гальмуванням активності ферментів, що зрештою призводить до порушення основних метаболічних процесів мікроорганізму. Їх доцільно використовувати для попередження ускладнень бактеріального походження [4].

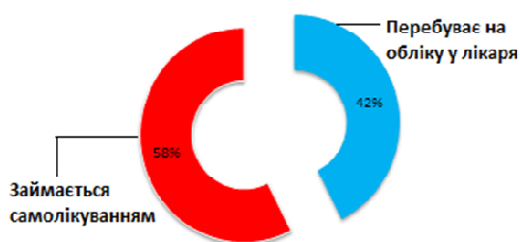
Імуномодулятори (Бета Імун, Аміксин) обрали 15%. При прониканні мікроорганізму в макроорганізм першою клітиною, яка вступає в боротьбу з ним, є тканинний макрофаг. Він поглинає і перетравлює мікроби, передає їх антигенні пептиди Т- і В-клітинам, ініціюючи таким чином розвиток клітинної і гуморальної відповіді. При цьому макрофаг виділяє цитокіни, які активізують фактори неспецифічної резистентності (нейтрофіли, моноцити/макрофаги, НК-клітини) і діють на Т- та В-лімфоцити, сприяють розвитку специфічного імунітету [4].

10,5% респондентів використовують протинабрякові препарати (Піносол, Носоль, Риназолін, Нафтизін). Антиконгестанти чинять симпатоміметичну та судинозвужувальну дію, усуваючи набряк слизової оболонки носа. Звужують судини у місці нанесення, зменшують набряк слизової оболонки носа та верхніх дихальних шляхів, зменшують виділення з носа, відновлюють носове дихання.

Серед превентивних засобів найпопулярнішими виявились: чай з малиною чи імбиром (33,1%), полоскання для горла (сода+йод; календула, ромашка) – 22,5%; 31% використовують лимон та мед, часник – 2%; інгаляції парами картоплі та розпарювати ноги з сухим порошком гірчиці обрали 11,4% студентів:



Важливим фактом є інформація щодо правильно підібраних лікарських засобів. З отриманих результатів опитування стало відомо, що 42% студентів виконують призначення лікаря, у той час коли 58% із них займається самолікуванням:



Якщо профілактичні заходи були несвоєчасно виконані, вірус починає вражати організм і це призводить до появи перших симптомів захворювання. Цікаво було дізнатися, які саме препарати допомагають нашим студентам боротися з цим. Виявилось, що лікування за допомогою саме лікарських засобів проводять 49,8% опитуваних; 40,9% комбінують лікарські засоби з народними; а 9,3% опитуваних надають перевагу виключно народним методам.

Медикаментозні методи протівірусної боротьби розподілилися наступним чином:

- 3,6% застосовують протівірусний засіб Новірин. Цей препарат виявився найбільш популярним, бо має широкий спектр застосування. Проявляє активність щодо парагрипу, грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій, аденовірусу та вірусу простого герпесу, інфекції дихальних шляхів. Має зручну лікарську форму (таблетки), дозволяється дітям з 1 року, як правило, добре переноситься навіть при довготривалому застосуванні. Ціна є доступною для середнього громадянина [4].

- 21,1% студентів обирають симптоматичні анальгетики-антипіретики (Комбігріп, Фармацитрон, Панадол, Хелпекс, Флюколд, Аміцитрон).

- 34,3% вживають муколітичні засоби (АЦЦ, Гербіон сироп плюща, Пертусин, Пектолван плющ, Мукалтин, Лазолван, Синупрет, Аскорил), які стимулюють утворення сурфактанту. Легеневий сурфактант виступає у вигляді тонкої плівки внутрішню поверхню легенів, він забезпечує стабільність альвеолярних клітин у процесі дихання, захищає їх від несприятливих чинників, сприяє регулюванню реологічних властивостей бронхолегеневого секрету, покращує його “ковзання” по епітелію та полегшує виділення харкотиння з дихальних шляхів.

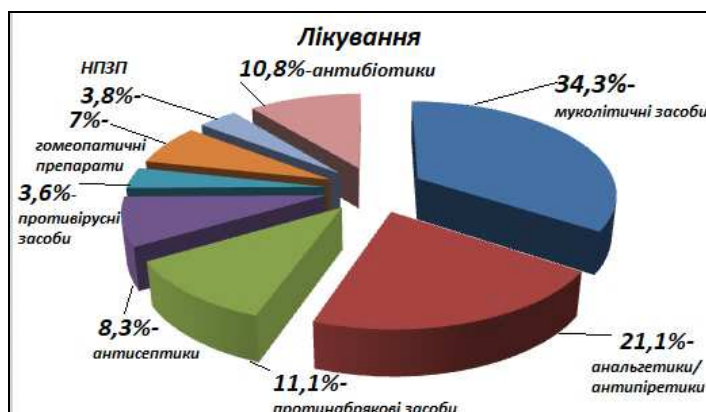
- 11,1% обирають протинабрякові засоби для лікування порожнини носа (Фармазолін, Авамакс, Називін).

- 8,3% використовують місцеві антисептики (Ангілекс, Анзибел).

- До цього списку додаються 7%-гомеопатичний препарат (Цинабсин), дія якого ґрунтується на мобілізації власних механізмів адаптації.

- 3,8% обрали нестероїдний протизапальний засіб Зіпелор, що пригнічує активність ЦОГ (ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти), і як наслідок, знижує синтез простагландинів [4].

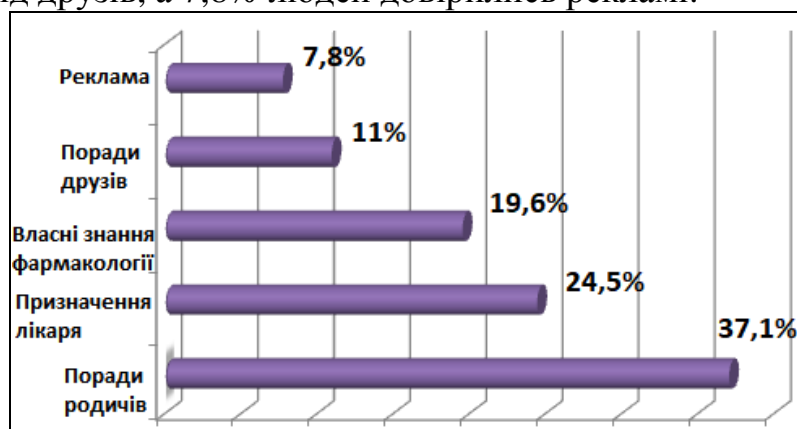
- активне застосування прийшлося на корінь солодки, грудний збір №1, №2.





Нажаль, 10,8% опитуваних студентів без обстеження та консультації лікаря самостійно відразу обрали антибіотики (Амоксицилін, Зіннат, Цефтріаксон), які використовуються для запобігання та лікування запальних процесів, що викликаються бактеріальною мікрофлорою, а не вірусним ураженням організму!

Також нам було цікавим в'яснити, як студенти дізналися про обраний медичний препарат. Виявилось, що порадами родичів користується найбільший відсоток студентів – 37,1%. На численність цього показника вплинули і спадкові хвороби, і лікарські засоби, ефективність яких перевірила на собі їхня власна родина. Призначень лікаря дотримується лише 24,5%. Цікаво, що власні знання студентів-медиків з курсу фармакології допомагають лише 19,6%. 11% дізналися про препарат від друзів, а 7,8% людей довірилися рекламі:



### Висновки

Серед студентів-медиків поширено самолікування ГРВІ, не завжди враховується протівірусна специфіка лікарських препаратів та правила їхнього застосування.

### Література

1. МОЗ України. Офіційний сайт. Як не заразитися грипом: 5 простих правил [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: <http://moz.gov.ua/article/health/jak-ne-zarazitisja-gripom->
2. Доктор Комаровский. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: <http://www.komarovskiy.net/knigi/ostrye-respiratornye-virusnye-infekcii-orvi.html>
3. Google Forms додатка для управління опитуваннями [Електронний ресурс]- Режим доступу до ресурсу: [https://docs.google.com/forms/d/1WrwtdZgZX\\_KNQBZnqJSjCBnRvBM6JSLvnhRwTKaoYY/edit](https://docs.google.com/forms/d/1WrwtdZgZX_KNQBZnqJSjCBnRvBM6JSLvnhRwTKaoYY/edit)
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; ред. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.] – Київ, 2018. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. Розділ 17.5. Протівірусні засоби. Підрозділ 17.5.1. Засоби, що застосовуються для профілактики та лікування грипу. Розділ 18.1. Імуномодулятори. Розділ 16.2. Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях носа та навколоносових синусів. Розділ 16.3.1. Антисептичні засоби.

# ПЕРЕПАДИ РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В МОЛОДОМУ ВІЦІ ЯК ФАКТ ОМОЛОДЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTI

Карнаух Е.В.<sup>1</sup>, Остапенко Г.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Стан здоров'я українських студентів, нажаль, є однією з гострих медико-соціальних проблем сьогодення. На це впливають різноманітні ендогенні та екзогенні фактори. Саме важкий напружений графік навчання та роботи, нестабільний відпочинок, недосипання, велике фізичне, розумове та емоційне перенавантаження, а також нераціональне харчування, сезонні захворювання, спадкові хвороби, схильність до загального виснаження організму сприяють погіршенню загального стану здоров'я сучасної молоді.

Якщо детальніше розглядати це питання, то можна чітко поділити проблеми зі здоров'ям на групи за системами організму: дихальна, травна, ендокринна, сенсорна, серцево-судинна, опорно-рухова тощо.

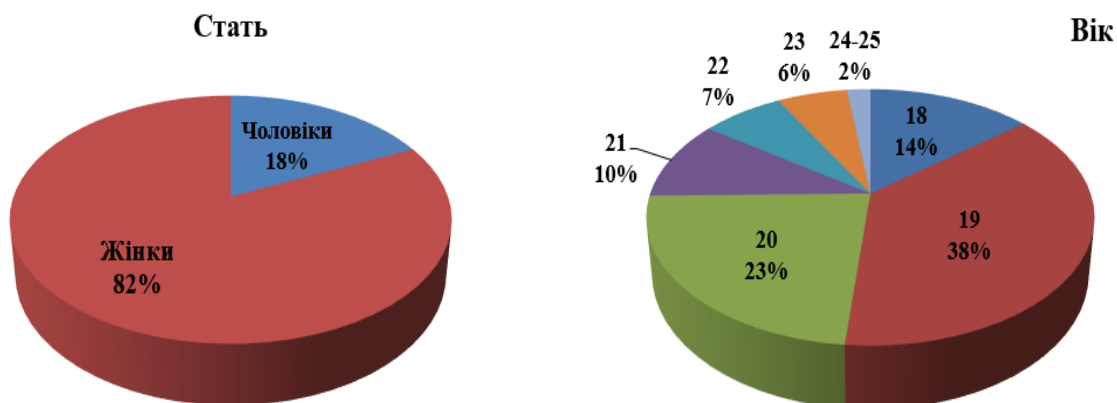
Метою нашого дослідження є вивчення стану захворюваності серцево-судинної системи, а саме коливання артеріального тиску та їх прояви залежно від різних умов в молодому віці, зокрема серед студентів-медиків.

## Матеріали та методи дослідження.

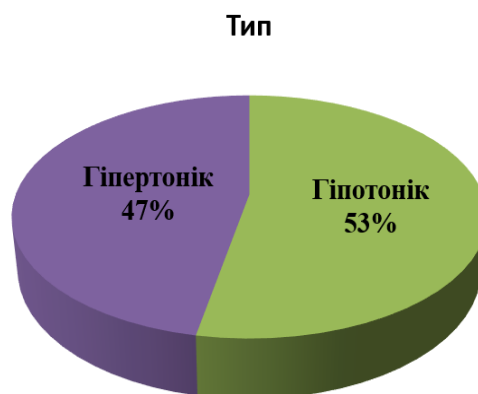
За допомогою Google Forms додатка для управління опитуваннями, який включено в офісний пакет Google Діску й знаходиться у вільному інтернет-доступі [1], було проведено оригінальне опитування серед 100 студентів різних вищих навчальних закладів м. Харкова для виявлення і аналізу розповсюдженості перепадів артеріального тиску, основні клінічні прояви гіпотонії або гіпертонії та найбільш популярні варіанти нормалізування коливань артеріального тиску у сучасної молоді.

## Результати та їх обговорення.

Серед студентів, які приймали участь в дослідженні, було 82% жінок, а саме у віці 19 років (33%):



З'ясувалось, що за клінічними проявами та даними тонометрії 53% молоді вже страждають на перепади та коливання артеріального тиску за типом гіпотонії, а 47% — на гіпертонію:



Як відомо, артеріальна гіпотонія – це значне стійке зниження артеріального тиску більш, ніж на 20% від вихідного, тобто в абсолютних цифрах – нижче за 90 мм рт. ст. систолічного тиску або нижче за 60 мм рт.ст. середнього артеріального тиску. За результатами опитування підтвердилися характерні симптоми цього стану [2]: 30% студентів поскаржилися на слабкість, 58% - на частий головний біль, безсоння, дратівливість, підвищена пітливість, оніміння пальців, болі в області серця, 12% відмітили в себе випадки запаморочення, непритомність, короткочасне порушення зору:



Діагноз артеріальна гіпотонія може поставити лікар-кардіолог на основі діагностичних досліджень і розмови з хворим. Для точно діагнозу необхідно пройти комплексне обстеження серцево судинної, нервової та ендокринної систем. Основними методами діагностики серцево-судинної системи є електрокардіограма, біохімічний аналіз крові, вимір артеріального тиску.

Медикаментозно підвищити тиск можна такими препаратами, як Кордіамін, Кофеїн, Ефедрин, Ангіотезинамід, Гептаміл [3], але це треба здійснювати виключно за рекомендаціями лікаря та під його динамічним контролем. Категорично не можна самовільно на підставі сумнівних ознак та довіряючи комерційної рекламі намагатися лікуватися самостійно, навіть якщо Ви є студентом-медиком.

Існує кілька факторів, які найчастіше провокують виникнення синдрому підвищення систолічного артеріального тиску  $\geq 140$  мм рт. ст. та/або діастолічного АТ  $\geq 90$  мм рт., що вже розглядається як гіпертонічна хвороба (гіпертонія, артеріальна гіпертензія): надмірна вага, вживання в їжу солі у великих кількостях, малорухливий спосіб життя, зловживання алкоголем, часті стресові ситуації, хронічна ниркова недостатність, генетична схильність, захворювання щитовидної або надниркової залоз, куріння тощо. Є кілька форм гіпертонії, які характеризуються різною симптоматикою. Але завжди слід пам'ятати, що гіпертоні-

чна хвороба може тривалий час протікати без яскраво виражених симптомів, що, згодом, суттєво ускладнює її лікування.

Транзиторна гіпертонія проявляється періодичними підвищеннями тиску. Високий артеріальний тиск може утримуватися кілька годин або кілька днів, після чого тиск нормалізується, і тривалий час не турбує хворого. Лабільна гіпертонія проявляється підвищенням тиску тривалістю в кілька діб. Знизити такий тиск можна тільки за допомогою медичних препаратів за призначенням лікаря. Як показали результати нашого дослідження, підвищення тиску й в молодому віці супроводжується сильною втомою і головним болем – відмітили 52% респондентів, дискомфортом в області серця, запаморочення – у 15% випадків, 21% поскаржилися на слабкість та 12% відмітили нудоту:

**Симптоми гіпертонії**



Для стабільної артеріальної гіпертонії характерне значне підвищення тиску від 140/90 мм рт. ст. та вище, який можна знизити тільки за допомогою спеціальних антигіпертензивних медикаментозних засобів з груп  $\beta$ -адреноблокаторів (Бісопролол, Атенолол, Метопролол, Небіволол та ін.), селективних блокаторів кальцієвих каналів L-типу

(Верапамілу гідрохлорид, Амлодипін та ін.), селективних  $\alpha$ -адреноблокаторів (Доксазозин, Теразозин та ін.), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (Еналаприл, Лізиноприл та ін.) [4].

Супроводжується ця форма захворювання серцевою недостатністю, серйозними порушеннями функціонування деяких органів і систем організму, неможливістю переносити навіть несуттєві фізичні навантаження. Злоякісна гіпертонія характеризується високим тиском, який супроводжують набряки ніг, серцевий біль, підвищеним виділенням сечі, порушенням зору.

Перш ніж поставити діагноз «Гіпертонія», лікар здійснює три незалежних вимірювання артеріального тиску і реєструє найвищі показники. Після чого проводиться огляд та опитування хворого на виявлення схильності, спадкових факторів, способу життя, наявності хронічних захворювань і так далі. Наступний етап діагностики полягає в проведенні лабораторних досліджень - визначення рівня глюкози в крові, ЕКГ, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, УЗД внутрішніх органів з метою визначення порушення їх функціонування, дослідження очного дна. На основі аналізів, лікар може встановити точний аналіз і призначити адекватне лікування.

Але дуже мало людей звертаються до спеціалістів за допомогою, більшість ставить діагноз самостійно. Дуже зручно провести тонометрію вдома, подивитись в інтернеті симптоми і самому поставити собі діагноз. Помилка полягає в тому, що дізнаючись симптоми, люди намагаються прибрати саме їх, а невилікувати захворювання. Серед відповідей на запитання нашої анкети «Які

медикаменти допомагають Вам нормалізувати тиск і покращити стан?» більшість студентів відповіло про Спазмолгон, Темпалгін, Ібупрофен та Антимігрен, 2% відповіло про Кофеїн бензоат натрію, 1% - Каптопрес та 1% - Гідазепам. Окрім медикаментів (14% серед всіх відповідей) було відзначено, що можливо покращити самопочуття нормалізуючи сон та відпочинком – 35%, вживанням солодощів – 10%, чаєм та кавою – 17%, а 24% надали перевагу прогулянці на свіжому повітрі:

### Варіанти нормалізування тиску



У бідь якому випадку дуже важливо своєчасно проконсультуватися з лікарем, навіть щодо немедикаментозних способів лікування. Наприклад **гіпертонікам слід відвкати від солодких продуктів (кондитерські, хлібобулочні вироби і гарячі напої)**. Ці продукти змушують підніматись показники артеріального тиску (АТ). Солодке надає несприятливий вплив на вагові показники людини, що особливо небезпечно при гіпертонії. Але гіпотонікам навпаки рекомендується приймати солодкий міцний чай або каву, щоб допомогти тиску піднятися й нормалізуватися [5].

Багато людей прислухаються до порад батьків, друзів. Саме від них вони дізнаються як прибрати симптоми нестабільності тиску. У випадках перепадів артеріального тиску рекомендують більше бути на свіжому, чистому повітрі, налагодити свій спосіб життя, режим роботи та відпочинку. Сучасні наукові дослідження показали, що при систематичному перебуванні на свіжому повітрі знижується артеріальний кров'яний тиск, зникають головні болі, зменшується дратівливість, млявість, підвищується працездатність і загальний тонус організму [6].

### Висновки

Отже, нажаль спостерігається різке охолодження проблеми, симптоми спостерігаються все частіше у молоді, студентів. Через те, що хворі не йдуть відразу до спеціаліста, немає своєчасної корекції. Ступінь зростає та тяжкість

перетікання хвороби змінюється в гіршу сторону. Вище зазначені проблеми погано впливають на працездатність та якість життя сучасної молоді.

### Література

1. Google Forms додатка для управління опитуваннями [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://docs.google.com/forms/d/1WrwtdZgZX\\_KNQBZnqJSjCBn\\_Rv-BM6JSLvnhRwTKaoYY/edit](https://docs.google.com/forms/d/1WrwtdZgZX_KNQBZnqJSjCBn_Rv-BM6JSLvnhRwTKaoYY/edit)
2. Гіпотонія: причини, симптоми і діагностика [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://euromd.com.ua/9-khvorobi-i-stani/134-khvorobi-i-likuvannya/12-khvorobi-sertsya-i-sudin/post-2641-gipotoniya-prichini-simptomi-i-diagnostika/>
3. Інформаційний портал «Діагноз». Кардіологія. Як поліпшити стан при гіпотонії  
[Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://diagnoz.in.ua/kardiologiya/tabletki-dlya-pidvishhennya-tisku-spisok/#i-4>
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; ред. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.] – Київ, 2018. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. Розділ 2. Кардіологія. Лікарські засоби.
5. Медичний інформаційний сайт про лікування хвороб. Тиск від солодкого: яке впливає, корисні продукти [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medicin.in.ua/tysk-vid-solodkogo-yake-vplyvaye-korysni-produkty.html>
6. Чисте повітря – еліксир здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://narodna.pravda.com.ua/sport/4fb41252826ca/view\\_print/](http://narodna.pravda.com.ua/sport/4fb41252826ca/view_print/)

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В  
ОРГАНИЗМЕ ПАЦИЕНТА: СИНЕРГИЗМ, АНТАГОНИЗМ,  
ИНДИФФЕРЕНЦИЯ. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЕЧНОГО  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Квитчатая А. И., Якущенко В. А., Бурьян Е. А.,

Пиминов А. Ф., Шульга Л. И.

Национальный фармацевтический университет,  
Институт повышения квалификации специалистов фармации,  
г. Харьков, Украина

Сохранение здоровья нации остается важнейшей задачей здравоохранения Украины, а качественная медицинская помощь является важным инструментом ее выполнения, которая в части фармакотерапии, зависит от ряда факторов, в том числе и от безопасности, эффективности и качества лекарств, которые назначаются пациентам [4, 8]. Эффективная и безопасная фармакотерапия достигается различными путями, включая комбинированное применение лекарственных средств, что особенно актуально при коррекции патологических изменений разнообразных уровней регуляции, с наличием сопутствующих заболеваний, диктующих назначение именно комплексной фармакотерапии. Комбинированное использование лекарственных средств имеет ряд преимуществ в сравнении с монотерапией [4], и в первую очередь – это повышение эффективности терапии и снижение частоты и тяжести побочных эффектов. Но, вопреки ожидаемым благоприятным эффектам, при взаимодействии лекарственных средств в организме пациента часто отмечается снижение эффективности фармакотерапии, увеличение количества или степени выраженности известных побочных реакций, или даже появление новых побочных эффектов, ранее не отмечавшихся. Изменения, возникающие в результате взаимодействия лекарственных средств, при одномоментном или последовательном их применении реализуются в виде различных эффектов, которые приводят к изменению фармакодинамического действия лекарственных препаратов [3].

Суммация или аддитивный эффект, проявляется простым сложением эффектов каждого из применяемых в комбинации препаратов. Это характерно, например, для взаимодействия отдельных средств для наркоза при их совместном применении. Так же сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) фозиноприла и диуретика гидрохлоротиазида демонстрирует этот эффект – фозиноприлу и гидрохлоротиазиду присущ аддитивный эффект. Они являются составляющими комбинированного антигипертензивного препарата – фозикард. Фозиноприлат, активный метаболит фозиноприла, образующийся из него в организме, оказывает гипотензивное, сосудорасширяющее, диуретическое и калийсберегающее действие, что проявляется снижением периферического сопротивления сосудов (общего) и нормализацией артериального давления. Фозиноприл уменьшает потерю ионов калия, вызываемую при-

мом гидрохлортиазида. Комбинация фозиноприла с гидрохлортиазидом усиливает антигипертензивный эффект данного препарата [2, 11].

Потенцирование характеризуется конечным эффектом, который превышает сумму эффектов лекарственных препаратов, применяемых одновременно, причем эффект достигается не путем увеличения дозы одного из них [9]. Примером может служить применение в стоматологии кетанова. При совместном применении кеторолака трометамин с анестетиками отмечается значительное снижение ощущений боли при инъекции для обеспечения инфильтрационной или проводниковой анестезии, а так же потенцирование региональной анестезии, отсутствие боли в первые 6 послеоперационных часов при применении кеторолака в общепринятых дозировках. Такие эффекты позволяют рекомендовать его (при отсутствии противопоказаний) в качестве препарата выбора для потенцирования действия анестетиков как общих, так и местных [9].

Под синергизмом понимают одновременное действие в одном направлении лекарственных препаратов, обеспечивающее более высокий конечный эффект, чем каждый препарат в отдельности. Примером может служить сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с опиоидными анальгетиками при оперативных вмешательствах (применяемых при большинстве травматичных полостных операций). Синергизм анальгетического эффекта НПВП и опиоидных анальгетиков обеспечивает 20-60% снижение потребности в опиоидах и уменьшение их побочных эффектов [7].

Иногда выделяют такой вид синергизма как сенситизация. Под сенситизацией понимают усиление действия одного препарата в комбинации из двух препаратов. Такое действие  $\square$  результат влияния на него другого лекарственного вещества в минимальной дозе (применение малых доз инсулина в сочетании с КСI увеличивает уровень проникновения калия в клетки) [4].

В зависимости от области действия лекарственных препаратов выделяют прямой синергизм и непрямой (косвенный). В случае, когда два и более лекарственных препарата, применяемых в комплексной фармакотерапии действуют на одну систему, орган, ткань, клетку и другие мишени – синергизм прямой. Можно рассмотреть прямой синергизм на примере взаимодействия висмута трикалия дицитрата и вяжущих веществ растительного происхождения – они совместно воздействуют на слизистую желудочно-кишечного тракта, оказывая обволакивающий и вяжущий эффект в одних и тех же точках приложения.

Когда действие препаратов реализуется путем влияния на разные системы, органы, клетки, рецепторы, ионные каналы, ферменты и транспортные системы – синергизм непрямой. В частности непрямой синергизм используется при создании комбинированных гипотензивных препаратов:  $\beta$ -адреноблокатор + мочегонный препарат;  $\beta$ -адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов;  $\beta$ -адреноблокатор + ингибитор АПФ; ингибитор АПФ (или антагонист рецепторов к ангиотензину II) + диуретик и другие. Комбинация из двух и более лекарственных средств, применяемая в умеренных дозах, реализует свое влияние разными механизмами действия: влияет на различные патогенетические со-



ставляющие; повышает эффективность фармакотерапии; предупреждает возникновение побочных эффектов [6].

Антагонизм – одновременное действие лекарственных средств, которое может привести к ослаблению тех или иных свойств одного или нескольких лекарственных препаратов. Антагонизм можно рассматривать, как благоприятное явление при взаимодействии вазодилататоров и  $\beta$ -блокаторов по отношению к величине синусовой тахикардии, он приводит к менее выраженному увеличению частоты сердечных сокращений. При одновременном назначении тиазидного диуретика и  $\beta$ -блокатора не отмечается развитие отрицательного влияния тиазидов на углеводный обмен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, так как тиазиды могут усиливать выраженность гипогликемии, а  $\beta$ -блокаторы ее уменьшают [1]. Но антагонизм может быть и отрицательным явлением взаимодействия лекарственных веществ в организме пациента. Это может быть в случае изменения тех фармакотерапевтических эффектов препаратов, на действие которых возлагалась надежда (например, уменьшение гипотензивного действия гуанетидина при совместном его использовании с трициклическими антидепрессантами или потенциально опасное взаимодействие антипсихотических средств и противоэпилептических лекарственных средств, в результате которого отмечается понижение судорожного порога) [10].

Выделяют несколько видов антагонизма: физический, химический и физиологический (функциональный). Если один лекарственный препарат механически тормозит действие другого лекарственного вещества, говорят о физическом антагонизме. Примером может служить взаимодействие адреналина с другими лекарственными средствами – суживая сосуды адреналин препятствует всасыванию и проявлению фармакологического действия других препаратов. Если лекарственные препараты вступают между собой во взаимодействие на уровне химических реакций, что приводит к образованию неактивных веществ, или веществ, действующих в противоположном направлении – антагонизм называется химическим. Принцип химического антагонизма лежит в основе антидотологии. Так, при отравлении кислотами назначают слабые щелочи, при отравлении гидрокарбонатом натрия и другими щелочами применяют аскорбиновую кислоту, а при отравлениях солями тяжелых металлов – унитиол [5].

Противоположное действие лекарственных веществ на одни и те же физиологические процессы называют физиологическим или функциональным антагонизмом. Физиологический антагонизм тоже бывает разным: прямым и косвенным, односторонним и двусторонним. При прямом антагонизме два лекарственных вещества действуют противоположным образом на одну и ту же систему или орган. Так, к противоглаукомным средствам относится пилокарпина гидрохлорид, являющийся М-холиномиметиком. Его механизм действия обусловлен возбуждением периферических М-холинорецепторов, что вызывает сокращение круговой мышцы радужки и цилиарной мышцы, что сопровождается сужением зрачка и открытием угла передней камеры глаза, улучшением оттока внутриглазной жидкости. Это, в конечном итоге приводит к снижению внутриглазного давления и улучшению трофических процессов в тканях глаза.

Атропин и другие М-холинолитические препараты, являясь антагонистами пилокарпина, блокируют те же М-холинорецепторы [6]. Если два лекарственных вещества оказывают противоположное действие через разные системы или органы, то говорят о косвенном антагонизме. Общеизвестна способность адреналина расширять зрачки (он возбуждает  $\alpha_1$  адренорецепторы, что приводит к сокращению радиальных мышц радужной оболочки), а пилокарпин, возбуждая периферические М-холинорецепторы, приводит к сужению зрачка (с одновременным уменьшением внутриглазного давления и улучшением трофики тканей глаза), то есть адреналин и пилокарпин действуют на разные рецепторы.

В случае если один лекарственный препарат ослабляет действие второго лекарственного вещества, но второе лекарственное вещество не может влиять на эффекты первого лекарственного препарата, взаимодействие называют односторонним антагонизмом. Если же одно лекарственное средство ослабляет действие другого препарата и само может быть ослаблено первым лекарственным средством – говорят о двустороннем антагонизме [6].

Вариантами сочетанного действия лекарственных веществ являются такие взаимодействия как синергоантагонизм или антагонизмосинергизм. В таких случаях проявление тех или иных эффектов веществ зависит от дозы. Примером может служить устранение побочного эффекта калипсола (гипертензии) и усиление его анальгетических свойств применением клофелина. Возможны и такие ситуации, когда два и больше веществ дают совершенно новый, так называемый, парадоксальный эффект, который не присущ ни одному из взятых в отдельности веществ [6].

При сочетанном назначении антибиотиков при комбинированной антибактериальной терапии встречается еще один вид взаимодействия лекарственных веществ – индифференция, который проявляется отсутствием отчетливого влияния одного антибактериального препарата на антибактериальное действие другого препарата. Индифференция представляет собой независимое действие каждого ингредиента комбинации на микроорганизм, не отличающееся по эффективности от их раздельного применения. Это взаимодействие – инструмент повышения терапевтической эффективности антибиотикотерапии. Его используют для расширения спектра антибактериального действия антибиотиков при невыясненном возбудителе, а также для снижения опасности возникновения резистентных штаммов микроорганизмов [2].

### Выводы

1. Лекарственные вещества часто применяют друг с другом для усиления терапевтического эффекта, снижения их токсичности и обеспечения безопасности фармакотерапии, но при этом действие лекарственных препаратов значительно усложняется, они могут вступить в нежелательные взаимодействия между собой, как фармакокинетические, так и фармакодинамические.

2. Представителями фармакодинамических взаимодействий являются синергизм и антагонизм, возникновение которых существенно сказывается на

конечном фармакотерапевтическом эффекте препаратов (снижение их активности, устранение и извращение их действия).

3. Следует применять хорошо изученные комбинации фармакотерапевтических средств и учитывать индивидуальные реакции организма больного на лекарственные вещества (индивидуализация фармакотерапии является элементом контроля эффективности лечения) что существенно отражается на результатах лечения больных и способствует обеспечению эффективной и безопасной фармакотерапии.

4. При увеличении количества препаратов при проводимой фармакотерапии необходимо изучить возможные их взаимодействия, с целью предупреждения возникновения лекарственных несовместимостей. Тем не менее, потенциально опасные лекарственные взаимодействия отмечаются у незначительной части пациентов.

5. Пациентами с повышенным риском возникновения лекарственного взаимодействия являются: лица пожилого возраста, пациенты с нарушениями функции почек или печени .

#### Литература

1. Балткэйс Я. Я. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевтические аспекты) / Я. Я. Балткэйс, В. А. Фатеев. – М. : Медицина, 1991. – 304 с.
2. Белоусов Ю. Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова. □ М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2002. □ 128 с.
3. Вивчаємо фармакологію. Самостійна підготовка студентів з курсу фармакології для медичних та фармацевтичних вузів / Т. В. Звягінцева, Л. Т. Киричок, І. В. Трутаєв та ін. – Х. : «ЕДЕНА», 2005. – С. 32-34.
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий. – К. 2018. Режим доступа : [http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn\\_20180510\\_868\\_dod\\_2.pdf](http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf).
5. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. – К. : Медицина, 2008. – 768 с.
6. Компендиум 2017 - лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2017. – 2320 с.
7. Котаев А. Ю. Принципы обезболивания в послеоперационном периоде / А. Ю. Котаев, А. В. Бабаянц // Русский медицинский журнал. □ 2012. □ № 20. □ С.11-17.
8. Кучеренко В. З. Безопасная медицинская практика □ основной критерий качества медицинской помощи / В. З. Кучеренко, Н. В. Эккерт // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. □ 2008. □ № 4. □ С. 53–57.
9. Опыт использования препарата кетанов при одновременном сочетанном применении с местными анестетиками и средствами для внутривенной анестезии / В. М. Безруков, Л. А. Григорьянц, А. А. Шафранский и др. // Стоматология. □ 2003. □ № 4. □ С. 67-68.
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. □ Вып. XII. □ М. : Эхо, 2011. □ 634 с.
11. Rx-index – Довідник еквівалентності лікарських засобів / за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха. – К. : Фармацевт Практик, 2016. – С. 363-383.

## ЛІЗАТИ БАКТЕРИЙ В ПРОФИЛАКТИЦІ ОРВІ

Кіреєв І.В<sup>1</sup>., Жаботинська Н.В<sup>1</sup>.,  
Бакуменко М.Г<sup>2</sup>., Кніженко І.Б<sup>2</sup>., Качанова О.О<sup>2</sup>.,  
Гарбуз Н.В<sup>2</sup>., Пугачова М.В<sup>2</sup>., Кладько Е.А<sup>2</sup>.  
Національний фармацевтичний університет<sup>1</sup>, м. Харків, Україна  
Комунальне некомерційне підприємство  
«Міська студентська лікарня»  
Харківської міської Ради<sup>2</sup>, м. Харків, Україна

Варто тільки останнім жовтому аркуші злетіти з дерев, як починають активізуватися віруси, що викликають гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). ГРВІ – найпоширеніша у світі група клінічно та морфологічно подібних гострих запальних захворювань органів дихання, збудниками яких є віруси. При цьому грип займає лише п'яту частину серед усіх ГРВІ; решту ж частку займають хвороби, причиною яких є інші віруси – віруси парагрипу, аденовіруси, риновіруси, реовіруси, респіраторно-синцитіальних віруси.

Актуальність проблеми. Згідно зі статистикою, щороку в Україні реєструється близько 6 млн. інфекційних захворювань, 98% з яких складають захворювання на грип та ГРВІ. За даними Центру грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій Міністерства охорони здоров'я України в сезоні 2015-2016 років серед населення України зареєстровано 5,8 млн. випадків захворювань на ГРВІ, тобто 1294,6 на 100 тис. населення, що на 12,1% більше аналогічного періоду минулого епідсезону. В епідемічному сезоні 2017-2018 років захворюваність на грип та ГРВІ в порівнянні склало на 14% більше в порівнянні з епідсезоном 2016-2017 років [1]. Із 1 жовтня 2018 року до 6 січня 2019 року в Україні зафіксували 2,4 млн. хворих на грип і ГРВІ [2]. З огляду на досить високу захворюваність на грип та ГРВІ, яка постійно зростає від сезону до сезону, гостро виникає необхідність проводити профілактику цих захворювань. Безумовно, основу профілактики грипу становить вакцинація, проте проти більшості інших вірусних інфекцій вакцини не розроблені. Тому, на наш погляд, також необхідно приділяти увагу іншим методам профілактики. У зв'язку з цим, бактеріальні лізати, розроблені ще в 1970-х роках, у даний час привертають велику увагу науковців і практичних лікарів завдяки доказовій базі щодо ефективної профілактики респіраторних інфекцій у дітей та дорослих [3, 4, 5].

Незважаючи на те, що в основі багатьох інфекцій верхніх дихальних шляхів, як правило, лежить вірусна інфекція, вони часто ускладнюються розвитком бактеріальної суперінфекції екзогенного або ендогенного походження. В ротоглотці у пацієнтів, які часто і тривало хворіють, виявляються збудники: *Str. pneumoniae* (25-30%), *H. influenzae* (15-20%), *M. catarrhalis* (15-20%), *Str. pyogenes* (2-3%), представники грамнегативної мікрофлори, а також спостерігається персистенція різних вірусів [6]. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають імуномодулятори мікробного походження. Це послужило підставою для розробки і використання лізатів бактерій, що є найбільш частими збудниками респіраторних інфекцій.

Бактеріальні лізати (від грец. Lysis – розчинення, розпад) – це подрібнені частки бактерій або/та суміш антигенів до різних мікроорганізмів, які найчастіше викликають запальні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів і які використовуються для профілактики і лікування бактеріальних інфекцій. Лізати бактерій благотворно впливають на імунітет і вже протягом тривалого періоду широко використовується для профілактики і лікування різних патологічних станів [7]. Зниження частоти ГРВІ та їх ускладнень, зменшення тяжкості їх перебігу при використанні імунотерапії за допомогою бактеріальних лізатів було підтверджено в численних клінічних дослідженнях [8, 9, 10].

Оскільки бактеріальні лізати призначені для стимуляції специфічного захисту організму від патогенного впливу тих мікроорганізмів, антигенні субстрати яких входять до складу препарату, то його прийом має вакциноподібну дію, супроводжуючись індукцією специфічної відповіді як місцевого, так і системного імунітету. Цілі і вакцини, і лізату аналогічні – викликати відповідну реакцію імунної системи ще до того моменту, як почнеться масована атака патогенними мікробами на організм людини. Різниця в тому, що в разі вакцинації застосовують ослаблені або вбиті штами вірусів чи бактерій, а у випадку використання лізатів бактерій застосовують продукти специфічного лізису тих чи інших бактеріальних штамів. Крім того, бактеріальні лізати відрізняються необхідністю щоденного введення місцево або всередину. Необхідно відзначити, що специфічна активна імунізація проти найбільш поширених збудників респіраторних захворювань вигідно відрізняється від неспецифічної імуностимуляції своєю цілеспрямованістю і ефективністю. Але на жаль, у вакцин в пульмонології досить обмежені можливості. Існують вакцини проти пневмокока, гемофільної палички тощо. Щорічно з'являються нові вакцини проти вірусу грипу, стафілокока. Однак проти більшості респіраторних патогенів вакцин не існує, не кажучи вже про відсутність полівакцин з антигенами основних збудників респіраторних інфекцій. Крім того, для респіраторних патогенів характерна швидка мінливість, а специфічний імунітет проти них нетривалий.

Основним механізмом дії бактеріальних лізатів є ініціація специфічної імунної відповіді на бактеріальні антигени за рахунок стимуляції процесів фагоцитозу та презентації антигену макрофагами лімфоцитам, які знаходяться в слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту, посилення продукції протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, трансформуючого фактора росту), розвиток ад'ювантного ефекту, тобто посилення Т- і В-клітинної відповіді. В результаті продукуються специфічні антитіла до антигенів збудників, що містяться в бактеріальних лізатах. Крім того, міграція В-лімфоцитів в інші лімфоїдні тканини та їх диференціація в плазмоцити призводять до продукції специфічного секреторного ІgА і розвитку ефективного місцевого імунного захисту проти основних збудників респіраторних захворювань. Однак вони здатні також підвищувати загальну резистентність організму, що позитивно позначається на їх профілактичному ефекті при ГРВІ [11, 12, 13].

Лізати бактерій отримують шляхом механічного або хімічного лізису з наступною ліофілізацією (висушуванням) і змішуванням в заданих пропорціях.

Хімічний лізис заснований на руйнуванні клітинної стінки лугами та денатурації клітинних структур, що призводить до утворення неприродних токсичних продуктів лізису бактерій та до різкого зниження імуногенності препарату. Механічний лізис має явні переваги над хімічним і полягає в руйнуванні клітинної стінки за допомогою високого тиску або ультразвуку, без хімічних речовин. Завдяки цьому зберігаються великодисперсні антигени, котрі стимулюють як специфічний, так і неспецифічний імунітет, а також відокремлюються баластні (антиген-неактивні) і токсичні частини мікробної клітини. Такий шлях отримання лізатів бактерій дозволяє зберегти їх високий імуногенний потенціал і забезпечити кращу переносимість препарату за рахунок зменшення побічних ефектів [14]. До лізатів, які отримані хімічним шляхом, відносяться препарати ІРС 19, Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, Імудон. До лізатів, які отримані механічним шляхом, відносяться препарати Ісміген (Ісміжен), Респіброн.

За шляхом введення бактеріальні лізати розподіляють на топічні з інтраназальним (ІРС-19) або сублінгвальним шляхом введення (Імудон, Ісміген, Респіброн) та системні пероральні (Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом) [15]. Однак необхідно мати на увазі, що дані робіт останніх років свідчать про те, що в ряді випадків спостерігається недостатня ефективність місцевих бактеріальних лізатів, що може бути пов'язано з наступними причинами:

- коротким часом контакту препаратів з слизовими оболонками і, як наслідок цього, незначне захоплення слизовими оболонками дихальних шляхів частини антигенних субстанцій;
- постійне змивання препаратів слиною або видалення їх війчастим епітелієм, що заважає тривалому контакту препарату з імунокомпетентними клітинами;
- відсутністю даних про час впливу місцевих бактеріальних лізатів при їх застосуванні. Тому в клінічній практиці більшого поширення набули бактеріальні лізати системної дії.

Показанням до призначення бактеріальних лізатів є стимуляція місцевого імунітету дихальних шляхів. Вони зазвичай призначаються для профілактики повторних гострих і лікування хронічних (рецидивних) інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів: риніт, синусит, тонзиліт, аденоїдит, отит, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт, пневмонія.

Бактеріальні лізати можуть бути протипоказані при автоімунних захворюваннях, оскільки є імуностимуляторами і тим самим можуть посилити автоімунний процес. Не можна застосовувати бактеріальні лізати в перші дні інфекційного захворювання або загострення захворювання на тлі високої температури. Якщо ми в цей момент почнемо активно застосовувати будь-який бактеріальний лізат, тим самим додавши антигенів, на які потрібно реагувати, то імунна система може не впоратися. Відбудеться зрив адаптації з неминучим погіршенням стану та можливим приєднанням нових респіраторних інфекцій. Бактеріальні лізати можна почати застосовувати тільки при стабільному стані пацієнта, коли немає підвищеної температури. Також бактеріальні лізати протипоказані під

час вагітності та лактації. При алергічних захворюваннях бактеріальні лізати використовувати можна, якщо на компоненти самого лізату немає алергії.

При використанні бактеріальних лізатів не обходимо пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів. Суміш лізатів бактерій при індивідуальній непереносимості може призводити до розвитку деяких побічних ефектів. Частота їх зустрічаємості доходить до 2% випадків застосування препаратів з даними складом. До основних побічних дій відносяться: болі в області живота; висип та свербіж на шкірі; набряк Квінке; блювота; нудота; алергічний кашель; підвищення температури тіла; пронос. Дані симптоми проходять самостійно після відміни препарату. При необхідності можна застосовувати симптоматичне лікування.

Таким чином, застосування бактеріальних лізатів є доказано ефективним та зручним методом профілактики захворюваності на грип та ГРВІ.

### Література

1. В Украине гриппом и ОРВИ переболеют 7 млн человек в эпидсезоне 2017/2018, - Минздрав // Українські новини. URL: <https://ukranews.com/news/524257-v-ukrayne-gryppom-y-orvy-pereboleyut-7-mln-chelovek-v-ehpydsezone-2017-2018-mynzdrav> (дата звернення 18.02.2019).
2. Від початку 2019 року в Україні від грипу померло п'ятеро людей – МОЗ // Суспільство. URL: <https://gordonua.com/ukr/news/society/-z-pochatku-2019-roku-v-ukrajini-vid-gripu-pomerlo-p-jatero-ljudej-moz-649652.htmlh> (дата звернення 18.02.2019).
3. Кривопустов С.П. Современные возможности профилактики респираторных инфекций у детей // Здоровье ребенка. – 2011. – № 6 (33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26257> (дата звернення 18.02.2019).
4. Недельская С.Н. Инновационный подход к лечению и профилактике респираторных инфекций у детей с использованием бактериальных лизатов // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14201/> (дата звернення 18.02.2019).
5. Cazzola M. Polyvalent mechanical bacterially sate for the prevention of reccurent respiratory infection: a meta-analysis / M. Cazzola, S. Anapurapu, C.P. Page // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 62-68.
6. Л. А. Волянська Стан біотопу ротоглотки у дітей з частими респіраторними хворобами та антибіотикочутливість виявлених мікроорганізмів / Л. А. Волянська, Л. Б. Романюк, Н. Р.Калатай // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 182-185.
7. Лізати бактерій: що це таке, особливості і застосування // Likar.net.ua. URL: <http://likar.net.ua/novunu/3752-lzati-baktery-scho-ce-take-osoblivost-zastosuvannya-sylru.html> (дата звернення 18.02.2019).
8. Чернишова Л.І. Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів / Л.І. Чернишова, В.В. Синяченко, Н.В. Науменко // Перинатол. та педіатрія. – 2007. – № 3 – С. 76-79.
9. Steurer-Stey C. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review/ C. Steurer-Stey, L. Lagler, D.A. Straub, J. Steurer, L.M. Bachmann // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166, № 4. - P. 365-376. doi 10.1007/s00431-006-0248-3

10. Абатуров О.Є. Ефективність лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів /Абатуров О.Є., Токарева Н.М // Клінічна педіатрія. – 2015. – № 1 (60) – С. 21-24.
11. Rozy A. Bacterial immunostimulants - mechanism of action and clinical application in respiratory diseases / A. Rozy, J. Chorostowska-Wynimko // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2008. – Vol. 76, № 5. – P. 353-359,
12. Афиногенова В.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов / Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костин М.П. // Лечащий врач. – 2010. – № 4. URL: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12830578/> (дата звернення 18.02.2019).
13. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010. – 552 с.
14. Бактеріальні імунокоректори // Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря. URL: [https://pidruchniki.com/86814/meditsina/bakterialni\\_imunokorektori](https://pidruchniki.com/86814/meditsina/bakterialni_imunokorektori) (дата звернення 18.02.2019).
15. Імунопрофілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей // Український медичний часопис URL: <https://www.umj.com.ua/article/39568/imunoprofilaktika-gostrix-respiratornix-infekcij-u-ditej> (дата звернення 18.02.2019).



# ВПРОВАДЖЕННЯ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ (НА БАЗІ ІВАНО- ФРАНКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ)

Клименко В.І., Купновицька І.Г., Фітковська І.П., Губіна Н.В.,  
Вівчаренко М.П.

Івано-Франківський національний медичний університет,  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Резюме:** На кафедрі клінічної фармакології і фармакотерапії для студентів заочної форми навчання представлено традиційними методами й інтерактивними технологіями. Така форма навчання передбачає традиційний педагогічний процес в час сесійного періоду та застосування дистанційного навчання у міжсесійний період. Інтерактивне навчання здійснюється за допомогою електронних навчальних ресурсів: on-line консультації, конференцв'язок, розв'язання тестових завдань і ситуаційних задач, розміщених на сайті кафедри, виконання контрольних робіт з дисциплін, які викладаються на кафедрі. Інформаційно-технологічна система змішаної форми навчання дає можливість студентам спілкуватись з викладачем у формі: "питання-відповідь", здійснювати самостійне тестування. Дистанційне навчання доповнюється розробленими новими навчальними матеріалами: Web- сайти, Web-лекції. Лекції читають викладачі кафедри у формі відео-конференцій або вебінарів. On-line консультації проводяться кожного тижня протягом години викладачами кафедри згідно графіка. На Web-сайті кафедри представлено методику виконання практичних навиків з дисципліни "Клінічна фармація" з метою удосконалення знань і навичок студентів для успішної здачі практичної частини державної атестації випускників.

**Ключові слова:** змішана форма навчання, дистанційна освіта, електронне навчання, кафедра клінічної фармакології і фармакотерапії, студентський науковий гурток.

Реформування вищої освіти України вимагає змін в організації навчального процесу в професійній підготовці студентів фармацевтичного факультету. Зокрема, розвиток комп'ютерних мережних технологій сприяє розвитку сучасної системи дистанційної освіти, електронного і мобільного навчання, які застосовуються для змішаної форми навчання [1,4]. Змішана форма навчання - це інтеграція навчання в групі, самостійне навчання, яке здійснюється як в аудиторіях, так і в режимі on-line. Упровадження змішаної форми навчання здійснюється у поєднанні традиційних технологій з дистанційним навчанням [8, 10]. Особливо актуальним є застосування змішаної форми навчання для студентів заочної форми. Перевагами такої форми навчання є врахування індивідуальних особливостей студентів по відношенню до сприйняття інформації, постійний доступ до навчальних матеріалів, гнучкий графік консультацій, комплексне програмне забезпечення, застосування провідних освітніх технологій з метою якісного засвоєння тем [5,7].

Під час змішаної форми навчання здійснюється поєднання самостійного і

аудиторного навчання. Кожний студент має можливість навчатися у зручний час з використанням електронних навчальних матеріалів, здійснювати повторення й узагальнення навчального матеріалу. Після завершення самостійного навчання студент може отримати додаткову інформацію у викладача [2, 3].

Дистанційне навчання передбачає постійний моніторинг і оперативне оновлення електронних навчальних ресурсів, редагування навчальних матеріалів з метою підвищення їхньої якості. Розробка дистанційного навчання є доцільним компонентом навчання в умовах сучасного розвитку інформаційних технологій. Дистанційне навчання сприяє інтенсифікації та оптимізації навчального процесу, економії часу викладача, підвищенні мотивації здобувачів вищої освіти, забезпеченні індивідуалізації навчання та здійсненні контролю навчальних досягнень студентів. Використання дистанційного навчання дає змогу надавати освітні послуги особам без відриву від основного виду діяльності із залученням студента до самостійної роботи, активізації когнітивних процесів, реалізації пошукової діяльності [6, 9].

Метою впровадження змішаної форми навчання для студентів фармацевтичного факультету заочної форми на кафедрі клінічної фармакології і фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету є підвищення якості навчання з використанням не лише аудиторного, але й інтерактивного методів навчання.

**Матеріали і методи.** На кафедрі клінічної фармакології і фармакотерапії змішана форма навчання представлена комбінацією різноманітних форм навчання. Організація змішаної форми навчання передбачає традиційне навчання під час сесійного періоду та з використанням дистанційного навчання у міжсесійний період. Під час міжсесійного періоду застосовується інтерактивне навчання, яке здійснюється за допомогою електронних навчальних ресурсів: on-line консультації, конференцзв'язок, розв'язання тестових завдань і ситуаційних задач, виконання контрольних робіт з дисциплін, які викладаються на кафедрі. Інформаційно-технологічна система змішаної форми навчання дає можливість студентам спілкуватись з викладачем у формі "питання-відповідь", здійснювати самостійне тестування. Дистанційне навчання доповнюється новими навчальними матеріалами: Web-сайти, Web-лекції. Лекції читають викладачі кафедри у формі відео-конференцій або вебінарів. On-line консультації проводяться кожного тижня протягом години викладачами кафедри згідно графіка. На Web-сайті кафедри представлені методики виконання практичних навиків з дисципліни "клінічна фармація" з метою вдосконалення знань і навичок студентів та для успішної здачі практичної частини державної атестації випускників. До переліку практичних навиків входить алгоритм проведення серцево-легеневої реанімації, підшкірних і дом'язових ін'єкцій, закладання мазі за повіку, закапування лікарського препарату в ніс, вуха, очі, зупинка артеріальної, венозної, капілярної кровотеч, надання невідкладної допомоги при різних ступенях опіків, відморожень, користування різними видами інгаляторів. На Web-сайті кафедри подано вміст аптечок першої допомоги (військової, немовлят, автомобілістів, службових приміщень, подорожей, домашньої та офісних приміщень). Для сту-

дентів, котрі здобули теоретичні знання в системі електронного навчання, створюються умови для інтенсивного практичного навчання. Під час сесії аудиторне навчання представлене практичними заняттями, лекціями і передбачає безпосередній контакт викладача і студента.

Організаційний супровід та контроль процесу змішаної форми навчання здійснює фармацевтичний деканат університету, який надає студентам адресу навчального сайту, логіни та паролі для роботи у Web-середовищі дистанційного навчання.

Змішана форма навчання здійснюється з використанням наукової та фахової літератури, відео-та комп'ютерних матеріалів, методичних вказівок для студентів, в яких вказані навчальні цілі, перелік питань, ситуаційні задачі, тестові питання для самоконтролю. Студенти можуть навчатись у бібліотеці, навчальних класах, лабораторіях, лікувально-профілактичних закладах біля ліжка хворого з опрацюванням листків призначень і тренінговому центрі.

**Результати та їх обговорення.** Перевагами змішаної форми навчання є можливість для студентів проводити навчання з будь-якого місця і в будь-який час. За допомогою електронних джерел є можливість збільшення аудиторії учасників навчального процесу. Але існує потреба вирішення певних питань: відповідне технічне оснащення для постійного доступу до джерел інформації, забезпечення безпеки роботи в мережі, періодичне оновлення матеріалів, інформаційна культура всіх учасників навчального процесу.

З метою підвищення ефективності змішаної форми навчання, посилення мотивації вивчення дисциплін, які викладаються на кафедрі клінічної фармакології і фармакотерапії, створений студентський науковий гурток. Однак серед гуртківців є обмежена кількість студентів заочної форми навчання, котрі активно приймають участь у роботі студентського наукового гуртка. Студенти, згідно тематики гуртка, представляють підготовлений матеріал у вигляді мультимедійної презентації або навчального фільму, створюють дослідницькі проекти. Метод проектів зорієнтований на самостійну діяльність студентів, яку вони виконують протягом певного проміжку часу і представляють на засіданні студентському наукового гуртка. Форма навчання проводиться в малих групах, об'єднаних загальною навчальною метою при опосередкованому керівництві викладача та співпрацею зі студентами. Структура проекту полягає у визначенні теми дослідження, аргументації її актуальності, визначенні предмету й об'єкта, завдань і методів, методології дослідження, формулюванні гіпотез і розробці шляхів її розв'язання. У кінцевому результаті проходить захист дослідницьких проектів за допомогою мультимедійної презентації з колективним обговоренням, експертизою, висновками, висуванням нових об'єктів дослідження і виступом на студентській підсумковій щорічній науковій конференції. У процесі роботи над проектами студенти вчаться інтегрувати знання різних навчальних дисциплін, установлювати причинно-наслідкові зв'язки, самостійно мислити, окреслювати розв'язання проблеми, прогнозувати результати. Студенти виробляють науково-дослідницькі вміння і навички, в результаті чого формується клінічне мислення.

## Висновки

1. Створення нових інформаційних технологій вимагає удосконалення навчального процесу у вищій школі, відповідної матеріально-технічної бази.
2. Застосування змішаної форми навчання для студентів заочної форми сприяє підвищенню ефективності, якості навчання і формуванню конкурентоспроможності в сучасній фармації.
3. Змішана форма навчання забезпечує індивідуальний підхід до вивчення дисциплін створює широкий доступ до інформації, посилює мотивацію вивчення дисциплін та відповідальність студентів.
4. Заняття (групові й індивідуальні) у тренінговому центрі дають можливість удосконалити методику виконання практичних навиків з дисципліни "клінічна фармація".
5. Особливістю роботи студентського наукового гуртка є підготовка студентами дослідницьких проектів згідно тематики, що стимулює зацікавленість до певних проблем і демонстрації практичного застосування отриманих знань.
6. Перспективою подальшого удосконалення навчального процесу змішаної форми навчання на кафедрі клінічної фармакології і фармакотерапії є ширше впровадження нових електронних навчальних ресурсів - on-line конференцій, Web -сайтів, віртуальних пацієнтів.

## Література

1. Вовдюк Л. В. Дистанційне навчання [Текст] / Л. В. Вовдюк // Безпека життєдіяльності. — 2018. — № 3. — С.16
2. Галій Л. В. Впровадження дистанційної форми навчання у фармацевтичну освіту (на прикладі національного фармацевтичного університету) [Текст] / Л. В. Галій, Т. М. Серопян // Фармацевтичний часопис. — 2017. — № 3. — С.112-117.
3. Глушаченко О. Перспективи впровадження дистанційних методів навчання для студентів заочної форми навчання фармацевтичного факультету національного медичного університету імені О. О. Богомольця / О. Глушаченко // Людинознавчі студії. Серія "Педагогіка". — 2015. — Випуск 1/33. — С. 12 – 18.
4. Дистанційне навчання в системі медичної освіти ( перший досвід кафедри нормальної фізіології ЗДМУ ) [Текст] / О. Г. Куц, В. М. Омелянчик, Г. І. Бессараб та ін. // Медична освіта. — 2017. — № 4. — С.85-89.
5. Ковальчук, Н. Г. Самостійна робота студентів як шлях підвищення ефективності занять [Текст] / Н. Г. Ковальчук // Магістр медсестринства. — 2015. — № 2. — С.46-51.
6. Наказ міністерства освіти і науки України № 466 від 25.04.2013 «Про затвердження Положення про дистанційне навчання» // <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0703-13>.
7. Опанасюк Ю. Дистанційне навчання як наслідок еволюції традиційної системи освіти [Текст] / Ю. Опанасюк // Вища освіта України. — 2016. — № 1. — С.49-53.
8. Паращук Т. О. Дистанційне навчання як технологія самоосвіти студента-медика [Текст] / Т. О. Паращук // Галицький лікарський вісник. — 2017. — т.24, №

3. — С.48-49.

9. Рафальська О. О. Технологія змішаного навчання як інновація дистанційної освіти / О.О. Рафальська // Науковий журнал «Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво». – Луцьк, 2013. – Випуск № 11. – С. 128 – 133.

10. Arbaugh, J. B. A review of research on online and blended learning in the management disciplines: 1994 –2009 / J. B. Arbaugh, A. Desai, B. Rau, B. S. Sridhar // Organization Management Journal. – 2010. – № 7. – P. 39 – 55.

# **ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ У ЩУРІВ**

Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Дисбаланс гормонів і різке зниження кількості естрогенів негативно впливають на самопочуття і загальний стан організму, викликаючи масу неприємних відчуттів і загострення деяких хронічних захворювань. У зв'язку з цим актуальним є пошук альтернативних методів лікування клімактеричного синдрому, в тому числі препаратів рослинного походження. Препарати, до складу яких входить лікарська рослинна сировина, мають широкий спектр фармакологічної активності за рахунок поєднання в їх складі різних груп біологічно активних речовин, мають незначний ризик виникнення алергічних реакцій, м'яку дію та проявляють невеликий спектр побічних явищ.

Природні процеси старіння призводять до фізіологічних змін у мозку та ендокринної системи всіх організмів. У жінок репродуктивне старіння зазвичай відбувається приблизно в п'ятому десятилітті життя, коли кількість незрілих фолікулів яєчників виснажується за рахунок поєднання овуляторних циклів і нормального апоптозу (тобто запрограмованої загибелі клітин), званого атрезією. Менопауза настає, коли менструальний цикл припиняється через ановуляції, і підтверджується ретроспективно після одного року аменореї. Примітно, що менопауза не є раптовим подією; дійсно, перехід до менопаузи зазвичай триває від чотирьох до шести років [1]. Початок менопаузального переходу і подальшої пост-репродуктивної стадії життя супроводжується різноманітними фізіологічними, поведінковими і мозковими змінами, які можуть вплинути на якість життя [2]. Багато факторів ризику для здоров'я змінюються з віком і після менопаузи, включаючи, крім іншого, підвищений ризик серцево-судинних захворювань, остеопорозу, раку, збільшення ваги, діабету, інсульту, сексуальної дисфункції, афективних розладів, порушень сну і зниження когнітивних функцій [3].

Репродуктивне старіння у різних видів ссавців є складним процесом, особливо у людини. Тваринні моделі менопаузи служать вікнами в багаторівневу біологію репродуктивного старіння людини і особливо інформативні щодо подій, що відбуваються в органах і системах, клітинних, молекулярних і геномних, які недоступні для дослідження у людини. Здатність модельних систем тварин пояснювати основні біологічні процеси лежить в основі їх зростаючої важливості для трансляційної валідності цих моделей тварин для розпізнавання механізмів захворювань людини, виявлення нових терапевтичних цілей і прогнозування результатів терапевтичних втручань [4].

Золотим стандартом в доклінічній області для оцінки ефектів гонадного гормону на моделях самок тварин є оварієктомія або хірургічне видалення яєчників. Стандартна процедура полягає в двосторонньому висіченні яєчників, яй-

цепроводів (маткових труб) і кінчиків рогів матки з черевної порожнини, залишаючи лігірованні роги матки недоторканими.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження був збір з лікарської рослинної сировини, що містив траву конюшини лугової, квітки липи, трави деревію й чебрецю повзучого.

Методом експериментальної оваріоектомії визначали вплив настою, отриманого з рослинного збору на рівень глюкози у самиць.

В якості препарату-порівняння використовували зареєстрований на ринку України препарат рослинного походження Клімапін (ХФЗ Червона зірка, Україна). Краплі оральні містять в своєму складі настойку суміші лікарської рослинної сировини (1:10) (екстрагент – етанол 40 %): *Crataegi fructus* (глоду плоди) – 3 г; *Lupuli strobili* (хмелю шишки) – 2 г; *Leonuri cardiacaе herba* (собачої кропиви трава) – 1,5 г; *Urticae folia* (кропиви листя) – 1 г; *Salviae officinalis folium* (шавлії листя) – 1,5 г; *Origanі vulgaris herba* (материнки трава) – 0,5 г; *Belladonnae folia* (беладонни листя) – 0,5 г на 100 мл препарату. Даний препарат під АТС-кодом N05СМ «Снодійні та седативні препарати», показаний для застосування при порушеннях вегето-судинної дистонії за гіпертонічним зразком та регуляції серцевої діяльності при гіпертонічній хворобі I ступеня та у предменопаузальному і менопаузальному періодах у час припливів та потовиділення; легкого та помірного безсоння неорганічного характеру у людей різного віку; астено-невротичного синдрому або нейроциркуляторної дистонії; для регулювання нейропсихічного статусу при психоемоційному навантаженні [5].

Другим референтним засобом в експериментальному дослідженні використовували зареєстрований на ринку України препарат рослинного походження Тазалок у формі крапель оральних, отриманих 40% етанолом у співвідношенні 1:10 (ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма», Україна). До складу лікарського засобу входить суміш лікарської рослинної сировини: коренів лабазнику шестипелюсткового – 0,28 г, коренів петрушки кучерявої свіжих – 0,225 г, коренів селери свіжих – 0,17 г, трави підмареннику справжнього – 0,135 г, трави льонку звичайного – 0,11 г, квіток нагідок – 0,08 г на 10 мл препарату. Даний безрецептурний препарат відноситься до такої групи класифікації АТС-кодом G02С – «Інші засоби, що застосовуються в гінекології». У показаннях для застосування може використовуватися при порушеннях менструального циклу, передменструальному синдромі, альгодисменореї, дисменореї, фіброзно-кістозної мастопатії, ретенційній кісти яєчників. Препарат показаний й у складі комплексної терапії при гіперплазії ендометрія, фіброміомі матки, ендометріозі, синдромі полікістозних яєчників та призначаються при клімактеричних розладах [6].

Експеримент проводили на 50 білих аутбредних самицях щурів одного віку (приблизно 7 місяців) з масою тіла 205-235 г. Піддослідні тварини утримувались у віварії згідно зі стандартними санітарними нормами та рекомендованими умовами на необхідному харчовому раціоні [7].

Усі дослідження проводились у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністра-

тивних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [8].

Отримані результати статистично оброблялися із використанням методу однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA за допомогою стандартного пакету комп'ютерної програми STATISTICA 7.0 та статистико-логістичним методом 4PI за допомогою інтернет-сервісу для вільного використання MyAssays® [9].

У ході дослідження тварин зважували та розподіляли по групах – по 10 тварин в кожній, після чого групам присвоювали шифр (табл. 1)

Таблиця 1

**Розподіл тварин для експериментального дослідження фармакологічної активності розробленого препарату з препаратами порівняння на моделі оварієктомії**

№ з/п	Шифр групи	Кількість експериментальних тварин
1.	Несправжньооперовані тварини (НО)	10
2.	Тварини з модельною патологією, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію (МП) без медикаментозного лікування	10
3.	Тварини, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію та проводили лікування досліджуваним тест-зразком настоєм комбінованого складу (НКС)	10
4.	Тварини, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію та проводили лікування референтним-зразком краплями Клімапін (РТ 1)	10
5.	Тварини, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію та проводили лікування референтним-зразком краплями Тазалок (РТ 2)	10

Для моделювання у тварин стану, який може бути еквівалентним клімактеричному синдрому у жінок, застосовували хірургічну методику видалення яєчників - білатеральну оварієктомію по Кіршенблату. Експериментальну оварієктомію піддослідних тварин проводили в асептичних умовах під хлороформним наркозом. Несправжньооперованим тваринам проводили розтин і ушивання рани без видалення яєчників.

**Результати та їх обговорення.** Метаболічні розлади, що виникають при клімактеричному синдромі, в першу чергу є наслідками порушення гормональної регуляції на ланки обміну ліпідів й вуглеводів. Клімактеричний синдром у жінок частіше за все асоційований з порушенням толерантності до глюкози, що відповідає патогенезу метаболічного синдрому та збільшує ризик смертності від серцево-судинних захворювань у жінок [10].

Для оцінки впливу досліджуваних тест-зразків на показники вуглеводного обміну виміряли рівень глюкози в сироватці крові самиць щурів натщесерце.



Після хірургічного видалення яєчників даний показник в сироватці самиць щурів помірно вірогідно збільшувався середньому на 1,8 ммоль/л (табл. 2).

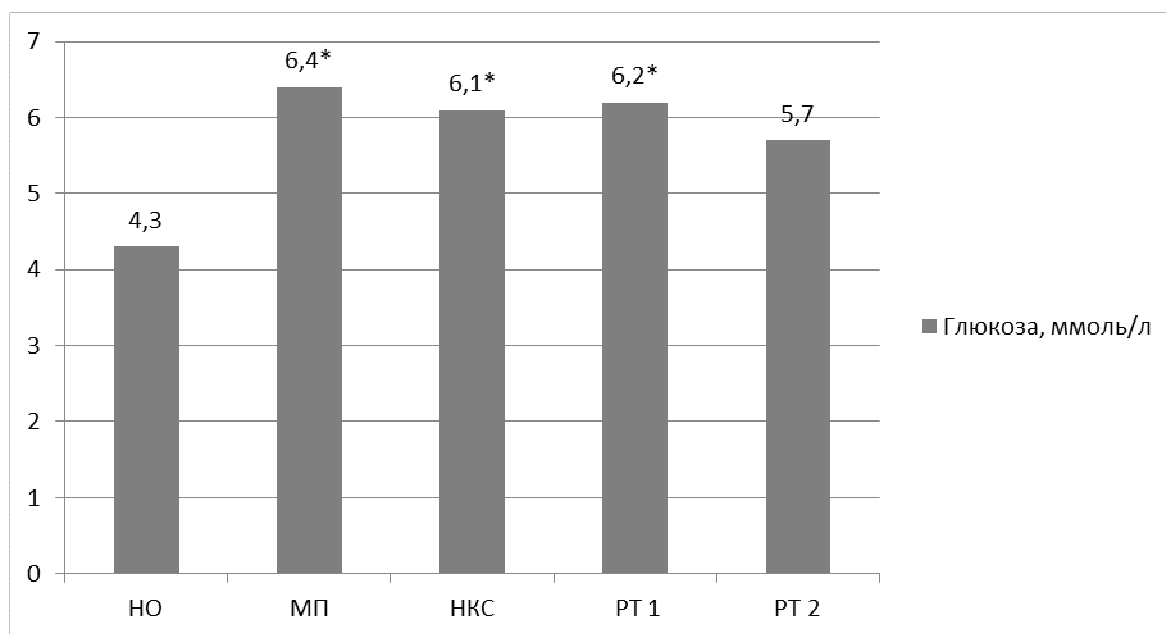
Таблиця 2

**Вміст глюкози натщесерце в сироватці крові самиць щурів після 21-го лікування досліджуваними тест-зразками за умов експериментальної оваріоектомії ( $\bar{X} \pm S_x$ , n=10)**

Експериментальна група	Глюкоза, ммоль/л
НО	4,3±0,3
МП	6,4±0,5*
НКС	6,1±0,6*
РТ 1	6,2±0,9*
РТ 2	5,7±0,5*

Примітки:

- 1) \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 2.** Середній рівень сироваткової глюкози натщесерце у самиць щурів після 21-го лікування досліджуваними тест-зразками за умов експериментальної оваріоектомії

Примітки:

- 1) \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

### Висновки

Тест-зразок НКС, настій з лікарської рослинної сировини комбінованого складу, отриманий з лікарського рослинного збору, до складу якого входили трава конюшини лугової, квітки липи, трава деревію й чебрецю повзучого, в даному лікувальному режимі мав задовільну активність на вуглеводний обмін у

самиць шурів, яким була проведена модель експериментальної оваріоектомії у порівнянні з референтними препаратами Клімапін (РТ 1) та Тазалок (РТ 2).

Розроблений збір є актуальним для подальших дослідженнях для корекції клімактеричних розладів у жінок.

#### Література

1. Harlow SD, TJ STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395.
2. Al-Safi Z, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101:905–915.
3. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego R, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81:88–92.
4. Stephanie V. Koebele Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research / Stephanie V. Koebele, Heather A. Bimonte-Nelson// *Maturitas – The European Menopause Journal*. – 2016. - Vol. 87, P. 5–17.
5. Клімапін™ URL: <https://compendium.com.ua/info/172102/klimapin/>
6. Тазалок™ URL: <https://compendium.com.ua/info/171674/tazalok/>
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К.: Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.
10. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*. 2015;14(1):59-64. doi:10.5114/pm.2015.50000.

## ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КАТІАЗИНУ В УМОВАХ ТОКСИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

Кудря М.Я., Палагіна І.А., Устенко Н.В., Мельниківська Н.В.,  
Кустова С.П., Бойко М.О., Лалименко О.С., Морозюк А.Ю.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Токсичне пошкодження печінки є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Поширення захворюваності на гепатит серед населення та розвиток тяжких наслідків зростає з кожним роком. Причини гепатитів різноманітні: інфекції, зловживання алкоголем, контакт із хімічними токсикантами, тривалий прийом лікарських засобів тощо [4]. Доведено, що порушення функціонування печінки негативно позначається на стані багатьох органів і систем, що сприяє розвитку їх патології [2, 11]. Останнім часом встановлено зв'язок порушень статевої функції чоловіків з алкогольним цирозом печінки, а також вірусними гепатитами В і С. При захворюваннях печінки у чоловіків виявляються ознаки гіпогонадізму на фоні зниження в крові вмісту загального та вільного тестостерону та підвищення вмісту естрогенів, що свідчить про розвиток андрогенної недостатності [10, 12, 13].

Одним з актуальних, але недостатньо вивчених питань сучасної ендокринології залишається з'ясування впливу різних патологій печінки на порушення сперматогенезу та розробка засобів комбінованої терапії, які здатні відновлювати сперматогенну функцію, нормалізуючи при цьому метаболічні процеси в печінці. В даному напрямку перспективним є створення фармацевтичних композицій (ФК), інгредієнти яких мають різні механізми дії на порушені функції печінки та у цілому можуть позитивно впливати на сперматогенез. Таким вимогам відповідає розроблений в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського» оригінальний лікарський засіб Катіазин, який має спермато модулюючу та гепатопротекторну активність [7, 8].

Мета роботи – вивчення впливу фармацевтичної композиції, яка містить катіазин, на функціональний стан печінки за умов токсичного тетрахлорметан - індукованого гепатиту.

**Матеріали і методи.** Досліди проведено на 40 безпородних щурах-самцях масою 200-230г. Модель гепатиту відтворено шляхом підшкірного введення тетрахлорметану ( $CCl_4$ ) в дозі 2,5 мл/кг м.т. (50% розчин на олії) тричі на тиждень впродовж місяця. ФК з катіaziном на 2% суспензії крохмалю вводили перорально щоденно в дозі 32 мг/кг м.т. протягом місяця. Тварини були розподілені на три групи: контроль, якому вводили суспензію крохмалю; контроль-гепатит; щури з гепатитом, яким вводили ФК з катіaziном.

Білоксинтетичну функцію печінки досліджували за вмістом загального білка біуретовим методом та змінами протеїнограми, стан ліпідного обміну - за вмістом у сироватці крові загальних ліпідів, холестеролу (ХС),

триацилгліцеролів (ТАГ) та  $\beta$ -ліпопротеїдів, які визначали за допомогою наборів фірми «Філісіт-Діагностика». Визначали активність аспарагінової (АсАТ), аланінової (АлАТ) амінотрансфераз згідно з інструкціями до наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» та гама-глутамілтранспептідази (ГГТ) кінетичним методом за допомогою набору реактивів фірми СпайнЛаб.

Стан антиоксидантної системи досліджували за вмістом відновленого глутатіону (CSH) в крові, SH-груп в сироватці крові, активністю глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази у 10%-му гомогенаті печінки, каталази у сироватці крові та 10%-му гомогенаті печінки.

Статистичну обробку результатів проводили за t критерієм Ст'юдента. Значущими вважали дані при  $P \leq 0,05$  та близькими до таких при  $0,05 < P \leq 0,1$ .

**Результати та їх обговорення.** У щурів з  $CCl_4$ -індукованим гепатитом у сироватці крові у порівнянні з контрольними тваринами зареєстровано в 2,5 рази підвищення активності АлАТ, меншою мірою АсАТ (таблиця) та практично дворазове зниження коефіцієнту АсАТ/АлАТ. Зазначені зміни активності ензимів є індикаторами синдрому цитолізу, який виникає внаслідок порушення цілісності мембран гепатоцитів та їх органел [8].

Таблиця. Деякі біохімічні показники щурів за умов тетрахлорметан-індукованого гепатиту та його корекції ФК на основі катіазину, ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ , n=7)

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + ФК з катіазиним
АлАТ, мккат/л	1,57±0,12	3,85±0,18*	3,31±0,09**
АсАТ, мккат/л	1,46±0,07	1,89±0,11*	1,56±0,14***
ГГТ, мккат/л	0,587±0,059	1,285±0,182*	0,875±0,057**
Загальний білок, г/л	72,4±1,7	66,6±1,9*	74,7±3,6***
$\beta$ -ліпопротеїди, г/л	0,49±0,08	0,74±0,04*	0,47±0,07**
Загальний холестерол, ммоль/л	2,19±0,16	2,60±0,07*	2,22±0,09**
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,04±0,06	0,84±0,05*	0,91±0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,13±0,41	3,67±0,18*	3,47±0,03
Глікоген, мкг/100 мг тканини	4218±283	1538±296*	2987±412**

Примітки: \*  $P \leq 0,05$  порівняно з контролем; (); \*\*  $P \leq 0,05$  і \*\*\*  $0,05 < P \leq 0,1$  порівняно з гепатитом.

Наслідком цитолізу при гепатиті також є суттєве підвищення активності ГГТ у сироватці крові щурів (див. табл.) [7]. Підвищення активності ГГТ є

характерною ознакою захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, які супроводжуються порушенням відтоку жовчі (холестаза).

Введення щурам ФК на основі катіазину для корекції гепатиту призводило до вірогідного зниження активності ГГТ, АлАТ та близького до значущого - АсАТ порівняно з контролем-гепатит (див. табл.). Зазначені зміни свідчать про позитивний вплив дослідженої ФК на структурно-функціональний стан гепатоцитів: мембраностабілізуючий ефект, зниження вираженості синдрому цитолізу, можливе посилення жовчовидільної функції.

В результаті визначення показників протеїнового метаболізму в умовах гепатиту зареєстровано зниження в сироватці крові піддослідних тварин вмісту загального білка порівняно з групою інтактного контролю (див. табл.), в протеїнограмах - зниження рівня альбумінів та  $\alpha_2$ -глобулінів ( $0,05 < P \leq 0,1$ ), що свідчить про порушення білоксинтетичної функції печінки. Такі зміни характерні для токсичного гепатиту із зниженням активності метаболічних процесів, в яких беруть участь зазначені протеїни [1, 8]. Альбуміни є антиоксидантним бар'єром по відношенню до неестерифікованих жирних кислот, міцно зв'язуючись з ними та транспортуючи їх у печінку [5]. Фракція  $\alpha_2$ -глобулінів в основному представлена протеїнами гострої фази:  $\alpha_2$ -макроглобуліном та гаптоглобіном, які виконують захисну функцію, протидіючи розвитку інфекцій, запалення, розповсюдженню руйнівних процесів в органах та тканинах. Отже, зниження вмісту протеїнів зазначених фракцій спричиняє порушення ряду метаболічних процесів.

Введення щурам з гепатитом ФК на основі катіазину викликає підвищення рівня загального білка (див. табл.) та альбумінів ( $0,05 < P \leq 0,1$ ), а також  $\alpha_2$ -глобулінів ( $P \leq 0,05$ ) практично до рівня інтактного контролю, тим самим сприяє відновленню білоксинтетичної функції печінки.

На даній моделі токсичного гепатиту виявлено вірогідне, на 30% зниження вмісту глюкози в крові, яке не виходило за межі фізіологічної норми, та на 64% – вмісту глікогену в тканині печінки порівняно з інтактним контролем (див. табл.). Ймовірно, завдяки збільшенню витрат резервного глікогену концентрація глюкози в крові зберігається у межах норми. Зниження вмісту глікогену в печінці може бути обумовлено пригніченням глікогенсинтетичної активності органу.

При введенні ФК на основі катіазину щурам з гепатитом вміст глікогену в печінці збільшується майже у 2 рази ( $P \leq 0,05$ ), але повністю не відновлюється до значення показника в групі інтактного контролю. Такі зміни свідчать про посилення процесу глікогенезу, що сприяє поповненню запасів глікогену, який необхідний для підтримки глюкозного гомеостазу.

Як відомо, у печінці відбувається синтез ХС, жовчних кислот, фосфоліпідів, ліпопротеїнів та  $\beta$ -окиснення жирних кислот з утворенням ацетооцтової кислоти. Жовчні кислоти забезпечують абсорбцію жиророзчинних вітамінів та регулюють холестериновий обмін. Ліпопротеїди є найбільш важливим засобом транспортування ліпідів у крові. ТАГ синтезуються печінкою з вільних жирних кислот і залучається до складу

ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Таким чином, печінка бере активну участь в обміні простих та складних ліпідів [7, 9].

Дослідженнями стану ліпідного обміну у щурів з гепатитом встановлено вірогідне підвищення вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів (ліпопротеїдів низької щільності) та рівня ХС, а також зниження вмісту ТАГ порівняно з контрольною групою (див. табл.). Напрямок змін вмісту ХС і  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові щурів з токсичним гепатитом свідчить про розвиток вторинної дисліпопротеїдемії та порушення процесів виведення ХС з організму, що характеризує холестаза [7]. Крім того маркером холестатичних змін при гепатиті є також суттєве зростання активності ГГТ у сироватці крові. Зниження вмісту ТАГ у сироватці крові щурів з гепатитом, ймовірно, пов'язано із зниженням їх синтезу в печінці під впливом  $\text{CCl}_4$ . Оскільки ТАГ входить до складу ЛПДНЩ, які синтезуються в печінці, блокування синтезу ТАГ супроводжується пригніченням утворення цієї фракції ліпопротеїдів [9].

Введення ФК на основі катіазину сприяє відновленню вмісту ХС та  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові щурів з  $\text{CCl}_4$ -індукованим ушкодженням печінки до рівня значень показників в групі інтактного контролю (див. табл.). Отже, під впливом дослідженої композиції відновлюється регулююча функція печінки в обміні ХС та утворенні його основної транспортної форми –  $\beta$ -ліпопротеїдів, а також покращується жовчоутворювальна та/або жовчовидільна функція органу, що сприяє усуненню явищ холестазу.

При токсичному гепатиті виявлені зміни з боку показників глутатіонової ланки антиоксидантної системи у вигляді зниження вмісту  $\text{CSH}$  в крові ( до  $28,8 \pm 5,3$  мг/100мл vs  $63,8 \pm 4,8$  мг/100мл в контролі,  $P \leq 0,05$ ), рівня  $\text{SH}$ -груп сироватки крові ( до  $0,678 \pm 0,066$  мкмоль/л vs  $1,288 \pm 0,171$ ,  $P \leq 0,05$ ), а також падіння в 1,9 рази активності глутатіонпероксидази в печінці піддослідних тварин порівняно з інтактними тваринами. Зміни такого напрямку можуть призводити до інтенсифікації різних стадій вільнорадикального окиснення.

Застосування ФК на основі катіазину в умовах гепатиту призводить до посилення антиоксидантного захисту організму за рахунок підвищення в 2,5 рази вмісту  $\text{GSH}$  у крові ( $P < 0,05$ ), збільшення в 1,4 рази кількості  $\text{SH}$ -груп в сироватці крові порівняно з гепатитом ( $0,05 < P \leq 0,1$ ).

Отримані результати свідчать про наявність антиоксидантних властивостей у ФК на основі катіазину, завдяки яким може суттєво підвищуватися антиоксидантний потенціал печінки та організму в цілому. Поповнення резервів  $\text{GSH}$  та збільшення вмісту  $\text{SH}$ -груп крові сприяє відновленню детоксикаційної функції печінки, спрямованої у тому числі на інактивацію вільнорадикальних метаболітів  $\text{CCl}_4$ .

## Висновки

1. На моделі токсичного тетрахлорметан-індукованого гепатиту у експериментальних тварин розвиваються значні порушення основних функцій печінки.

2. Встановлено, що за умов інтоксикації тетрахлорметаном фармацевтична композиція на основі катіазину (доза 32 мг/кг м.т.) сприяє відновленню функціональної повноцінності клітин печінки та нормалізації метаболічних процесів: покращує ферментативну та детоксикаційну функції печінки; стимулює протеїн- та глікогенсинтетичні процеси; нормалізує рівень холестеролу та  $\beta$ -ліпопротеїдів, усуває явища цитолізу та холестазу.

3. Доведено, що за умов токсичного гепатиту фармацевтична композиція на основі катіазину посилює антиоксидантний захист організму за рахунок стимуляції синтезу глутатіону та збільшення кількості відновлених тіолових груп білків крові.

4. Фармацевтична композиція на основі катіазину, яка має виражені антиоксидантні та детоксикаційні властивості, здатність суттєво покращувати метаболічну активність печінки, є перспективним засобом для корекції пошкодження печінки в умовах коморбідної патології.

#### Література

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях та відповідях : Навч. посібник – Вінниця. : Нова книга, 2007. – 512 с.

2. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения : монография. – К. : Здоровье Украины, 2011. – 576 с.

3. Гепатопротекторна активність стимулятора сперматогенеза – катіазину за умов експериментальної парацетамол-індукованої патології печінки [Текст] / М. Я. Кудря, Н. В. Мельниківська, Н. В. Устенко [та ін.] // Пробл. ендокрин. патології. – 2015. – № 4. – С. 53-60.

4. Гудивок Я. С., Голубєва М. Г., Шеремета Л. М. Фармакотерапевтична ефективність сучасних препаратів із гепатопротекторною дією за умов хронічного гепатиту // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2011. – № 5 (24). – с 86-87.

5. Зайчик А. Ш. Чурилов Л. П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) : учебник [для студентов мед. вузов]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.

6. Негормональное лечение патоспермий. Катиазин / А. И. Гладкова, И. В. Сидорова, Ф. Г. Яременко, В. Н. Золотухина // Пробл. ендокрин. патології. – 2012. – № 4. – С. 102–108.

7. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3-х т. Т. 2 : Биоэнергетика и метаболизм / пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.

8. Хендерсен Дж. М. Патопфизиология органов пищеварения / пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2018. – 272 с.

9. Чайченко Г. М., Цибенко В. О., Сокур В. Д. Фізіологія людини і тварини. – К. : Вища школа, 2003. – 463 с.

10. Assesment of thyroid and gonadal function in liver diseases / S. Kharb, M. K. Garg, P. Puri [et al.] // Indian Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 89-94.

11. Blanco A., Blanco G. Medical biochemistry. – San Diego : Elsevier Sc. Publish. Co Inc., 2017. – Vol. 2. – 826 p.

12. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis / A. Yurci, M. Yucesoy, K. Unluhizarci [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 35, Issue 12. – P. 845-854.

13. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications (review) / M. Sinclair, M. Grossmann, P. J. Gow, P. W. Angus // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – № 30. – P. 244-251.

# МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «КЛІТИННА БІОЛОГІЯ»

Левашова В. М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Клітинна біологія вивчає будову і функціонування клітини як найменшої структурної і функціональної одиниці життя. Багато процесів і явища відбуваються тільки на рівні клітини, і без їх знання неможливо зрозуміти закономірності існування і функціонування живих систем більш високого рангу. Тому клітинна біологія є теоретичною базою для вивчення анатомії і фізіології людини, мікробіології, гістології з основами ембріології, генетики, основ імунології, біотехнології. Клітинну біологію доцільно вивчати на молодших курсах, так як це дозволяє уникнути непотрібних повторів у викладанні, а також формування різнобічних уявлень щодо структури та функціонування клітини.

**Мета дослідження:** розкрити методологічні аспекти навчальної дисципліни «Клітинна біологія», зробити оглядовий опис теоретичного та практичного розділів дисципліни.

**Матеріали та методи дослідження:** термінологічний та структурно-логічний аналіз літературних джерел.

**Результати та їх обговорення.** Навчальна дисципліна «Клітинна біологія» входить до блоку дисциплін за вибором та є компонентом вищої освіти за спеціальностями спеціальністю 226 «Фармація», «Промислова фармація».

Метою вивчення навчальної дисципліни «Клітинної біології» є формування у студентів теоретичних знань про будову, функціонування і відтворення клітини як найменшої живої системи - одиниці будови живих організмів.

*Завданнями* вивчення навчальної дисципліни «Клітинна біологія» є: ознайомлення студентів з історією розвитку науки про клітини і основними її досягненнями на різних етапах, історією створення клітинної теорії і основними її постулатами; ознайомлення з сучасними методами цитологічних досліджень і їх використанням в конкретних цілях; освоєння основних досягнень науки про клітину щодо будови і функціонування систем життєзабезпечення клітини, їх взаємозв'язках та інтеграції у цілісну систему; вивчення сучасних поглядів на зберігання і реалізацію спадкової інформації в клітині, управління процесами життєдіяльності клітини; розкриття механізмів відтворення клітини і передачі спадкової інформації; виявлення особливостей будови клітин, що виконують різні функції в організмі, особливостей будови клітин різних царств.

Складовою частиною навчальної дисципліни *мають бути* практичні роботи та/ або семінарські заняття, мета яких - закріплення теоретичних знань, а також придбання і розвиток навичок біологічних досліджень. Практичні роботи дають студентам можливість засвоїти елементарні методи цитологічних досліджень, які включають забір матеріалу, його фіксацію, фарбування, приготування тимчасових препаратів та їх вивчення під світловим мікроскопом, що дуже важливо в професійній підготовці майбутнього фармацевта чи лікаря-лаборанта.



В результаті вивчення навчальної дисципліни «Клітинна біологія» студент повинен *знати*: сучасні методи цитологічних досліджень, будову світлового мікроскопа і правила роботи з ним; будову та функціонування клітини як найменшої структурної та функціональної одиниці життя; структурні і функціональні характеристики всіх субклітинних структур і комплексів, патологічні процеси клітинних органел та хвороби, що є наслідком цих процесів; механізми трансмембранного перенесення речовин і внутрішньоклітинного транспорту; способи відтворення клітини, механізм розподілу генетичного матеріалу між дочірніми клітинами.

В результаті вивчення навчальної дисципліни «Клітинна біологія» студент повинен *уміти*: характеризувати особливості будови прокаріотичних та еукаріотичних клітин, клітин організмів різних царств, клітин, багатоклітинних організмів що виконують різні функції; аналізувати та інтерпретувати мікропрепарати і електронні мікрофотографії, розпізнавати клітинні структури на них; користуватися мікроскопічною технікою, лабораторним обладнанням; виготовляти найпростіші тимчасові препарати та вивчати їх; працювати з різними джерелами інформації, в тому числі електронними.

В результаті вивчення навчальної дисципліни «Клітинна біологія» студент повинен *володіти*: основними біологічними поняттями і науковою цитологічною термінологією; навичками практичної роботи з мікротехніки, постійними і тимчасовими препаратами; методикою фіксування результатів цитологічних спостережень, навичками біологічного малюнка.

Основними *методами* навчання, що відповідають *цілям* вивчення дисципліни, є елементи проблемного навчання (проблемний виклад, варіативної виклад, частково-пошуковий метод), що реалізуються на лекційних заняттях; комунікативні технології, засновані на активних формах і методах навчання (дискусія, навчальні дебати), елементи навчально-дослідницької діяльності, реалізація творчого підходу, що здійснюються під час практичних та семінарських занять, а також під час самостійної роботи.

Навчальна дисципліна «Клітинна біологія» включає наступні частини: теоретичний, практичний, розділ контролю знань. Теоретичний розділ включає курс лекцій. Під час лекцій розглядаються такі важливі і актуальні питання біології клітини як: поверхневий апарат клітини, його організація і функціонування в клітинах організмів різних систематичних груп, організація і функціонування цитоскелету, ядерний апарат клітини, функціональна і патологічна загибель клітин, патологія поділу клітини і її наслідки функціональні особливості органел та їх патологічні зміни.

Практичний розділ включає навчально-практичну роботу студентів, а також проведення семінарських занять.

Розділ контролю містить матеріали поточної і підсумкової атестації.

Особливе значення у вивченні навчальної дисципліни «Клітинна біологія» має саме навчально-практична робота студентів, яка поділяється на практичну роботу, семінарські заняття та самостійну роботу.

Практичні заняття є складовою частиною навчальних курсів, мають тісний зв'язок з лекційним матеріалом. Вони, зазвичай, слідуєть за лекціями й тим самим наповнюють теоретичний курс практичним змістом.

Практичне (від грецьк. *prakticos* - діяльний) заняття - форма навчального заняття, за якої викладач організовує детальний розгляд студентами окремих теоретичних положень навчальної дисципліни та формує вміння та навички їх практичного застосування шляхом індивідуального виконання студентом відповідно сформульованих завдань [1].

Проведення практичного заняття з клітинної біології. ґрунтується на попередньо підготовленому методичному матеріалі - тестах для виявлення ступеня оволодіння студентами необхідними теоретичними положеннями, наборі завдань різної складності для розв'язування їх студентами на занятті. Указані методичні засоби готуються викладачем, якому доручено проведення практичних занять, за погодженням з лектором даної навчальної дисципліни.

Практичні заняття з клітинної біології, як правило, складаються з декількох етапів:

I етап. Підготовчий: перевірка готовності студентів (вивченої теорії, виконаної самостійної роботи) або пояснення викладачем порядку виконання навчальних завдань; повідомлення теми та мети заняття.

II етап. Основний: здійснення практичної діяльності студентів з вирішенням завдань або виконання вправ з теми заняття. Найчастіше вирішення завдань передбачає реалізацію пізнавальної діяльності студентів: розв'язання типової задачі, тренувальних вправ, творчих вправ. На цьому етапі можлива організація роботи студентів у групах або виконання тих чи інших вправ студентами індивідуально.

III етап. Заключний: підбиття викладачем підсумків заняття, надання завдань на самостійну роботу або домашню індивідуальну роботу [1].

На практичних заняттях з клітинної біології студенти також можуть виконувати письмові контрольні роботи або усно відповідають на питання.

Ефективність практичних занять, перш за все, залежить від підготовки до них студентів, їхньої уважності й активності в ході самих занять, творчого ставлення до виконання навчальних завдань і рекомендацій викладачів.

Практичні заняття, на відміну від лекційних, вимагають значно більшої самостійної роботи студентів, оскільки їм самим постійно доводиться вирішувати всілякі проблеми, що виникають у процесі, виконувати певні практичні дії, вправи, приймати рішення. Відповідно й підготовка студентів до цих занять більш складна.

Оцінки, отримані студентом за окремі практичні та лабораторні заняття, ураховуються при виставленні підсумкової оцінки з даної навчальної дисципліни.

Ефективність практичних (лабораторних) занять значно залежить від умінь викладача активізувати практичну діяльність студентів й управляти нею, організовувати сумісну, групову діяльність студентів, упроваджувати елементи змагання між ними [2].

Інша справа - це проведення семінарських занять з клітинної біології. Семінарські заняття отримали назву від латинського *seminarium*, що у перекладі означає "розсадник". Їх проводили у давньогрецьких та римських школах як поєднання диспутів, повідомлень учнів, коментарів та висновків викладачів.

Головна *мета* семінарських занять з клітинної біології — сприяння поглибленому засвоєнню студентами найбільш складних питань навчального курсу, спонукання студентів до колективного творчого обговорення, оволодіння науковими методами аналізу явищ і проблем, активізування до самостійного вивчення наукової та методичної літератури, формування навичок самоосвіти.

У процесі підготовки до семінару з предмету, студенти самостійно відпрацьовують літературу (навчальну, методичну, наукову), вчать критично оцінювати різні джерела знань. Дидактична цінність семінарів полягає також у тому, що за незначної кількості студентів (академічна група) викладач може плідно впливати на аудиторію як в освітньому, так і у виховному плані.

План семінару з клітинної біології, повідомляють студентам заздалегідь для усвідомлення логіки поступового, послідовного розвитку теми. Обов'язково повідомляють необхідні наукові та методичні джерела з теми, додаткову літературу, за допомогою якої можна поглибити знання з теми. Доцільно також давати індивідуальні творчі завдання з теми семінарського заняття [3].

Семінару притаманні чотири основні *функції*: поглиблення, конкретизація, систематизація знань, набутих на лекціях і під час самостійної роботи; розвиток навичок самостійної роботи; заохочення до наукових досліджень; контроль за якістю засвоєння студентами матеріалу.

За формою семінари з клітинної біології, можна проводити у вигляді розгорнутої бесіди за планом або у вигляді невеликих доповідей студентів з подальшим обговоренням учасниками семінару. Якщо виступи неодноскладові й ґрунтуються на застосуванні додаткових джерел, то їх вже можна розглядати як короткі доповіді. Метод доповідей передбачає обмін думками та дискусію із суперечливих положень, тобто живу бесіду. Викладач заздалегідь повідомляє студентам, у якій формі він чекатиме відповіді на те чи інше запитання (реферату, анотації, рецензії) акцентує увагу на оцінці та обговоренні. При цьому викладач керує дискусією, коректно ставиться до думок студентів, припускає їх право на помилку, на яку тактовно вказує, та на власну думку. Майстерність викладача виявляється також у залученні до обговорення всіх студентів незалежно від того, як вони навчаються. Для "слабких" студентів доцільно створювати ситуації психологічного переживання успіху, які надають упевненість у своїх силах [3].

Саме на семінарських заняттях найкраще реалізується принцип спільної діяльності у процесі групової навчальної роботи, який передбачає колективні зусилля для розв'язання того чи іншого складного питання.

Під час оцінювання якості семінарського заняття з клітинної біології, а також у ході підготовки до нього доцільно використовувати такі критерії:

1. Цілеспрямованість — висунення проблеми, намагання поєднати теоретичний матеріал з його практичним використанням у майбутній професійній діяльності.

2. Планування — виокремлення основних питань, пов'язаних з профілюючими дисциплінами, наявність новинок у списку літератури тощо.

3. Організація семінару — уміння започаткувати та підтримувати дискусію, конструктивний аналіз усіх відповідей студентів, наповненість навчального часу обговоренням проблем, поведінка самого викладача.

4. Стиль проведення семінару — пошук, з постановкою гострих питань, з дискусією [1].

Таким чином, у підсумку можна зробити такі **висновки**:

Визначено мету, завдання, методи, цілі навчального предмету за вибором «Клітинна біологія». Означено, що лекції з предмету закладають основи наукових знань в узагальненій формі, то практичні заняття мають на меті розширити, уточнити ці знання, виробити професійні навички використовуючи знання на практиці.

Доведено, що обов'язковий компонент процесу навчання у вищій школі — практичні заняття, призначені для поглибленого вивчення навчальної дисципліни «Клітинна біологія». Термін "практичне заняття" включає також такі види занять, як практична (лабораторна) робота, семінарське заняття, практикум. Аудиторні практичні заняття відіграють провідну роль у формуванні навичок та застосуванні набутих знань. Практичні заняття логічно продовжують роботу, розпочату на лекціях. Усі форми практичних занять призначені для відпрацювання практичних дій.

Практичні й семінарські заняття з навчальної дисципліни «Клітинна біологія» не тільки розвивають наукове мислення та мову студентів, але й дають змогу перевірити їх знання, у зв'язку з чим вправи, семінари, лабораторні роботи є важливим засобом достатньо оперативного зворотного зв'язку

#### Список літератури

1. <https://pidruchniki.com/88903/pedagogika>
2. Загальна методика навчання біології : [навчальний посібник] / І.В. Мороз, А.В. Степанюк та ін. / за ред. І.В.Мороза. - К.: Либідь, 2006. – 592.
3. Педагогіка вищої школи: Навч. посіб. / З.Н.Курлянд, Р.І.Хмельюк, А.В.Семенова та ін. За ред. З.Н.Курлянд. - 2-ге вид., перероб. і доп, Київ, 2005

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ

Лысенко Е.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г.  
Харьков, Украина

Экзема — острое или хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся воспалительной реакцией, формирующейся под действием экзогенных или эндогенных факторов, полиморфизмом элементов сыпи, сильным зудом [7,18]. Проблема экземы в настоящее время становится все более актуальной. В структуре заболеваемости хроническими дерматозами экзема составляет до 40% всех заболеваний кожи. Заболеваемость экземой встречается во всех возрастных группах, часто сопутствует профессиональным заболеваниям. Среди женщин заболеваемость экземой чаще, чем среди мужчин [10].

Около 1/3 всех случаев экземы составляет микробная экзема. В последние годы микробная экзема приобрела тенденцию к более тяжелому течению с частыми, продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [9].

Согласно современным представлениям, в механизме развития микробной экземы большую роль играет сенсibilизация к микробным антигенам на фоне изменения иммунной системы. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсibilизации организма. В норме микробная флора кожи является непатогенной и участвует в бактериальной защите кожи за счет подавления патогенных штаммов непатогенными. Микрофлора кожи в норме включает резидентную (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus* spp., *Sarcina* spp., коринеформные бактерии, *Propionibacterium* spp.) и транзиторную, представленную условно-патогенными и патогенными микроорганизмами [3]. Значительная часть микроорганизмов погибает под действием бактерицидной среды кожи (кислая реакция, жирные кислоты кожного сала, лизоцим) и не проникает через неповрежденный кожный барьер [9]. В связи с нарушением защитной функции кожи и изменением количества и качества липидов кожи у пациентов с экземой может развиваться бактериальная инфекция. Таким образом, ведущую роль в возникновении заболевания на фоне генетически детерминированной наследственной предрасположенности играет изменение микробного пейзажа – преобладание стафилококковой и стрептококковой флоры, а также грибов рода *Candida* [17].

Необходимо обратить внимание также на то, что фоновое хроническое заболевание способствует значительному нарушению барьерной функции кожи. У 65,3 % больных микробной экземой отмечается наличие очагов хронической инфекции, что способствует возникновению и поддержанию микробной аллергии. Наиболее часто выявляли: хронический аднексит у 14,2% больных, хронический пиелонефрит у 12,2%, хронический тонзиллит у 10,2%, хронический гайморит у 9,2%, хронический бронхит у 4,0%, хронический простатит у 3,0%, кандидозный вульвовагинит у 12,2% больных [6].

По данным различных исследований, при соскобах с очагов поражения кожи у больных экземой в 80% случаев высевается *S. aureus*, в 14% – *S. haemolyticus*, в 40,7% – нелипофильные дрожжи рода *Candida* [5, 17].

Очаги поражения при микробной экземе чаще всего располагаются асимметрично, на местах травмирования кожи и/или очагов пиодермии (инфицированные раны, трофические язвы, свищи и др.). Высыпания могут локализоваться на любых участках кожного покрова, но наиболее часто поражают кожу нижних конечностей. Для микробной экземы характерно образование воспалительных, резко отграниченных от здоровой кожи очагов различных размеров с наличием эритемы, умеренной инфильтрации, папул, везикул, эрозий. В отдельных случаях возможно появление пустул, гнойных, геморрагических или серозных корок. Высыпания сопровождаются зудом различной степени интенсивности. Очаги склонны к периферическому росту. Вокруг них на внешне здоровой коже могут появляться отсевы — отдельные мелкие пустулы или папулы, эритематозные шелушащиеся очаги. В ряде случаев они могут трансформироваться в истинную экзему с образованием большого количества быстро вскрывающихся микровезикул и точечных эрозий с капельным мокнутием.

К разновидностям микробной экземы относят монетовидную (нуммулярную или бляшечную), паратравматическую, варикозную, сикозиформную экзему и экзему сосков [2, 6, 15].

Монетовидная экзема (нуммулярная, бляшечная) клинически проявляется округлыми очагами поражения диаметром 1–2 см с четкими границами. Характерно наличие незначительного отека, эритемы, мокнутия, наслоений серозно-гнойных корок. Высыпания, как правило, располагаются на верхних конечностях, в отдельных случаях процесс может носить распространенный характер. Этот вид экземы часто связан с очагами хронической инфекции или паразитарными заболеваниями, склонен к рецидивам и развитию резистентности к проводимой терапии [1].

Паратравматическая (околораневая) экзема развивается в области послеоперационных рубцов, при переломах костей, остеосинтезе, местах неправильного наложения гипсовых повязок; характеризуется возникновением островоспалительной эритемы, экссудативных папул и/или пустул, образованием корок. Возможны поверхностное склерозирование кожи и отложение гемосидерина в тканях.

Варикозная экзема возникает на фоне варикозной болезни. Развитию заболевания благоприятствуют травмы, мацерация кожи, нерациональная наружная терапия варикозных язв. Очаги поражения локализуются на нижних конечностях, преимущественно в области нижней трети голеней, часто в непосредственной близости с варикозными язвами, участками склерозирования кожи.

Сикозиформная экзема развивается на фоне сикоза, при этом процесс выходит за пределы области оволосения, отмечаются «серозные колодцы», мокнутие и зуд, со временем появляется лихенификация кожи. Излюбленная локализация процесса — верхняя губа, подбородок, подмышечная область, лобок.

Экзема сосков часто является следствием травмы при вскармливании ребенка или осложнением чесотки, но в некоторых случаях причина заболевания остается неизвестной. Экзема сосков характеризуется развитием на фоне незначительной эритемы слабовыраженной инфильтрации, мокнутия с наличием серозно-геморрагических корок, шелушения, возможно появление трещин и пустул. Экзема сосков обычно имеет двусторонний характер.

Лечение экземы проводят комплексно, с учетом формы и стадии заболевания, степени выраженности процесса, эндогенных и экзогенных факторов, лежащих в основе развития болезни [9, 12, 14, 19, 20]. Терапию экземы начинают с ограничения контактов с выявленными и потенциальными аллергенами и ирритантами, лечения очагов хронической инфекции. Находясь в стадии аллергии, больные экземой могут неадекватно реагировать на лекарственные препараты, принимаемые внутрь или парентерально, что проявляется прежде всего в обострении экзематозного процесса [16].

Методы неспецифической патогенетической терапии разнообразны, но прежде всего показано применение антигистаминных препаратов. Рекомендуется парентеральное введение хлоропирамина, прометазина, клемастина, дифенгидрамина в сочетании с приемом внутрь блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов II-III поколений, блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов с антисеротониновой активностью или стабилизаторов мембран тучных клеток (эбастин, астемизол, цетиризин, терфенандин, лоратадин, кетотифен, ципрогептадин) [13]. В качестве десенсибилизирующей и гипосенсибилизирующей терапии назначаются препараты кальция (кальция хлорид, кальция глюконат) как парентерально, так и внутрь, раствор натрия тиосульфата внутривенно или внутрь, внутривенно раствор гемодеза капельно, полисорбенты (полифепан, активированный уголь, энтеродез, энтеросгель). Необходимо назначение иммунных препаратов разнонаправленного действия, оказывающих иммунокорригирующий эффект на различные звенья клеточного и гуморального иммунитета. Специфическую иммунотерапию больных микробной экземой проводят стафилоанатоксином, антистафилококковым гаммаглобулином, стафилококковой вакциной. Используют антибактериальные средства с предварительным посевом флоры и определением чувствительности — антибиотики широкого спектра действия (усиленные и антистафилококковые пенициллины, цефалоспорины I–II поколения, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны). Пациентам с варикозным симптомокомплексом, трофическими язвами рекомендуют использовать периферические вазодилататоры, например, ксантинола никотинат, пентоксифиллин [8, 11].

Большое значение имеют нормализация функции ЦНС, восстановление сна, для чего назначают седативные препараты растительного происхождения (валерианы, пустырника, пиона и др.). При более тяжелых нарушениях нервно-психического статуса, проявляющихся эмоциональным напряжением, возбуждением, бессонницей, применяют транквилизаторы: феназепам, диазепам и др.

При наличии распространенных высыпаний, торпидности к проводимому лечению назначаются глюкокортикоидные препараты: преднизолон, бетамета-

зон, дексаметазон и др. в суточных дозах от 30 до 90 мг в сутки в зависимости от тяжести клинических проявлений.

Особое место в комплексном лечении микробной экземы занимает наружная терапия. Местное лечение определяется клинической картиной экземы. Традиционно применяют примочки, влажно-высыхающие повязки. В связи с этим в стадии мокнутия применяются примочки, влажно-высыхающие повязки из антисептических и вяжущих растворов (растворы борной кислоты, риванола, резорцина, фурацилина), аэрозоли с кортикостероидами для подавления признаков острого воспаления – гиперемии, отека, экссудации, зуда и боли [9].

Для примочек пожилым и ослабленным больным используют растворы слабых концентраций, т. к. крепкие могут вызывать у них жжение и болезненность. Иногда подобные больные плохо переносят и слабые концентрации. В таких случаях применяют примочки из различных растительных настоев: шалфей, ромашки, череды, чая и др. Что касается вяжущих средств, то обычно их назначают вслед за антисептическими растворами, когда в значительной степени стихли явления воспаления, однако продолжает держаться хотя и необильное, но упорное мокнутие [10].

Основными противовоспалительными средствами для наружного применения в лечении экземы являются глюкокортикоидные препараты (ГКП), которые применяются в различных лекарственных формах (аэрозолях, кремах, мазях, лосьонах). По степени противовоспалительной активности глюкокортикоидные препараты подразделяются на четыре группы: препараты слабой (гидрокортизон, преднизолон), умеренной (флуметазон, триамциналон, алклометазон, гидрокортизона бутират, мазипредон), высокой (мометазона фуроат, бетаметазон, флуоцинолон, метилпреднизолона ацепонат) и очень высокой (клобетазон) активности.

На очаги хронической экземы, покрытые сухими корками и обильными чешуйками также наносят кремы и мази, содержащие и кортикостероидные гормоны, и салициловую кислоту. Салициловая кислота способствует отпадению корок и чешуек и более глубокому проникновению кортикостероидных гормонов в ткани очагов поражения [13].

С учетом важной роли инфекционных агентов в патогенезе микробной экземы важным звеном комплексной терапии является антибиотикотерапия, так как инфекционные агенты могут не только способствовать развитию заболевания, но и осложнять его течение. В связи с этим в плане наружной терапии к топическим глюкокортикоидам нужно присоединять препараты с антимикробными и противогрибковыми свойствами. Можно использовать последовательно несколько препаратов, но более предпочтительным является наружное применение комбинированных средств, которое обладает противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым действием [17].

Что касается антимикробного компонента, то необходимо отметить, что традиционно назначаемые комбинированные наружные глюкокортикоиды содержат такие действующие вещества, как гентамицин, тетрациклин, клотримазол, натамицин, к которым многие возбудители бактериально-грибковых ин-



фекций оказываются малочувствительными. В настоящее время неэффективность применения традиционных схем терапии дерматозов сочетанной этиологии в первую очередь связана с развитием устойчивости возбудителей к назначаемым препаратам [4]. Так, по данным проведенного исследования чувствительности нозокомиальных штаммов *S. aureus* к длительно используемым в клинической практике антибиотикам, выявилась резистентность к гентамицину у 31% выделенных штаммов и к тетрациклину – у 37%. Всё вышеупомянутое ещё раз подчеркивает важность правильного выбора антибактериальной терапии с учётом проведенной индикации возбудителя из очага и проведённых тестов на антибиотикочувствительность конкретного высеянного штамма.

Наряду с системной и наружной терапией, в лечении экземы используются физические факторы (физиотерапия): гелий-неоновое лазерное облучение, ультрафиолетовое (селективная фототерапия, общая и локальная фотохимиотерапия).

### Выводы

Лечение экземы нужно проводить комплексно с учетом формы и стадии заболевания, а также степени выраженности процесса, состояния внутренних органов и систем. Комплексная терапия экземы включает сочетание гипосенсибилизирующей и дезинтоксикационной терапии, антибактериальных и седативных средств, препаратов для коррекции изменений со стороны желудочно-кишечного тракта и иммунного статуса. В качестве патогенетической терапии микробной экземы важны антибактериальные средства (местные и системные), их эффективность повышается с учётом возбудителя и результатов теста на чувствительность к антибиотикам.

### Литература

1. Айзятулов Ю.Ф. Принципы общей и местной терапии при лечении кожных больных // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – 2013. – № 1-2 (30). – С.145-159.
2. Айзятулов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии. – Донецк: Каштан, 2010. – 560 с., ил.
3. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и нелипфильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. № 6. С. 3-6.
4. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2011. – № 5. – С. 146–152.
5. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 3. – С. 107–112.
6. Болотна Л.А. Мікробна екзема: можливості комбінованої топічної терапії // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2015. – № 1 (56). – С. 79-84
7. Болотная Л.А. Практическая дерматология: учебное пособие для врачей-интернов и врачей – слушателей заведений (факультетов) последипломного образо-

вания / Л.А. Болотная и др.; под общ. ред. проф. Л.А. Болотной. – Х.: С.А.М., 2015. – 278 с.

8. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 896 с.

9. Владимиров В. В., Зудин Б. И. Кожные и венерические болезни. Атлас. 2е издание. – М.: Медицина, 2012. – 288 с.

10. Дядькин В.Ю. Справочник по кожным и венерическим болезням. – Казань: Медлитература. – 2006. – С. 159–161.

11. Клеменова И.А., Шебашова Н.В., Лисина Л.Н. Микробная экзема: использование комбинированных топических препаратов // Дерматология. – 2011. – № 3. – С.

12. Кубанова А. А., Кисина В. И., Блатун Л. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Рук-во для практических врачей. – М., 2012. – С. 406–407.

13. Маркова О.Н. Микробная экзема: клиника, патогенез и принципы лечения // Военно-мед. журн. – 2004. – № 7. – С.23–25.

14. Оркин В.Ф., Олехнович Р.М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение) // Журнал дерматологии и косметологии. – 2002. – № 2. – С. 24–26.

15. Потеев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 67–73.

16. Степаненко В.И. Дерматология, венерология. Учебное пособие – К.: КИМ, 2012. – 904 с.

17. Соколовский Е.В. Дерматовенерология. – М.: Издательский центр “Академия”, 2005. – С. 174–181.

18. Сухарев А.В., Гутка В.О., Патрушев А.В. и др. Комбинированная наружная терапия дерматитов, осложненных вторичной инфекцией // Дерматология. – 2012. – № 3–4. – С. 25-28.

19. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

20. Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Лечение больных экземой // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 20–23.

## РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З АВТОІМУННИМ ТИРЕЇДИТОМ

Матвеева С.Л., Літвінова К. О., Рижова Д.В., Стабровський С.С., Коцур В.Е., Хільчевський С.С.

Харківський національний медичний університет

Незважаючи на деяке покращання ситуації з туберкульозу в Україні, вона залишається складною і навіть прогностично несприятливою [5]. В умовах епідемії, погіршення патоморфозу туберкульозу, розповсюдження загрозливими темпами явищ медикаментозної стійкості мікобактерій та ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ велике значення має супутня патологія, яка погіршує перебіг туберкульозного процесу та результати протитуберкульозної хіміотерапії. Не менш актуальним лишається і взаємозв'язок ендокринних та імунних змін в перебігу туберкульозу. Згідно з сучасними уявленнями, туберкульоз відноситься до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів, що супроводжується вираженими змінами в цитокіновій мережі макроорганізму. Роль гормонів щитоподібної залози у формуванні клітинного імунітету добре відома. Клітини моноцитарно-макрофагальної системи активуються щитоподібною залозою прямими і опосередкованими шляхами. Встановлено, що тиреопатії, особливо такі як автоімунний тиреоїдит з субклінічним гіпотиреозом, погіршують перебіг туберкульозу та негативно впливають на результати протитуберкульозної хіміотерапії [1,2]. Негативний вплив порушеної функції щитоподібної залози на наслідки протитуберкульозної хіміотерапії пов'язані з її впливом на стан клітинного імунітету [3,4].

Одним з вирішальних чинників нормального функціонування щитоподібної залози є її достатнє постачання селеном [7,10]. Селен необхідний для активації і метаболізму тиреоїдних гормонів, елімінації ендогенних і екзогенних гідропероксидаз [6]. Джерелом поповнення організму селеном є продукти харчування. Проте, ґрунт і вода в Україні за останні 100-200 років відрізняються низьким вмістом селену. **Мета роботи:** вивчення ефекту селеніту натрію на тиреоїдний статус та наслідки хіміотерапії хворих на деструктивний туберкульоз легенів з автоімунним тиреоїдитом.

**Матеріали та методи.** До дослідження було залучено 180 хворих на туберкульоз легенів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) віком від 18 до 67 років.

Середній вік хворих становив 34,43 роки. У гендерному відношенні переважали чоловіки – 87%. Спостереження здійснювалося в умовах стаціонару Обласного протитуберкульозного диспансеру № 1 м. Харкова. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Вивчення механізмів та визначення маркерів сприятливого та несприятливого перебігу туберкульозу» (№ держ. реєстрації 0113U002283). Патологічні зміни, типові для АІТ встановлювали при ультразвуковому дослідженні на діагностичному апараті SSF-240A виробництва Toshiba Medical Systems. Переважала дифузна патологія щитоподібної залози з неоднорідністю її структури і гетерогенність акустичної щільності з гіперпла-

зією залози, гіпоплазією або без зміни її об'єму.

Хворі були розділені на 6 груп: група спостереження 1а - хворі на туберкульоз (ТБ) з АІТ, які одержували селен (ТБ + АІТ + Se) і група порівняння 1б - хворі на туберкульоз з АІТ (ТБ + АІТ), які не отримували селен; група спостереження 2а - хворі з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ з АІТ (ТБ/ВІЛ + ПЩЗ + Se), які одержували селен і група порівняння 2а - хворі з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ з АІТ (ТБ/ВІЛ + АІТ), що не отримували селен; група спостереження 3а - хворі на мультирезистентний туберкульоз з АІТ, які одержували селен (МРТБ + АІТ + Se) і група порівняння 3б - хворі на мультирезистентний туберкульоз з АІТ, які не отримували селен (МРТБ + АІТ). Всі пацієнти були обстежені до початку лікування і через 2 місяці хіміотерапії відповідно до стандартів обстеження хворих на туберкульоз. Пацієнтам в інтенсивній фазі лікування проводилася стандартна хіміотерапія з включенням рифампіцину, а пацієнтам з МРТБ – індивідуалізована протитуберкульозна хіміотерапія з включенням етіонаміду (протіонаміду) та ПАСК. Пацієнти з ко-інфекцією також отримували високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) незалежно від вмісту Т-лімфоцитів в крові. В комплексне лікування хворих груп спостереження було включено селеніт натрію у вигляді препарату цефасель (Cefak, Німеччина) по 200 мкг в день всередину протягом 2 місяців. Групи порівняння не отримували препарат селену і були контролем. У сироватці венозної крові у всіх пацієнтів до початку терапії і через 2 місяці терапії визначалися рівні вмісту селену (Se) в лабораторії «Супево», а також рівні вмісту вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), антитіл до тиреоглобуліну (а/т ТТГ) і тиреопероксидази (а/тТПО) імуноферментативним ELIZA. Біохімічні показники до початку і через 2 місяці терапії порівнювалися між відповідними групами спостереження і контролю. Крім того, порівнювалися показники ефективності лікування (% припинення бактеріовиділення і загоєння деструкцій) протягом фази інтенсивної терапії. Статистична обробка отриманих даних проведена методом варіаційної статистики за допомогою стандартизованого пакету розрахунків Microsoft Excel XP.

**Результати та їх обговорення.** У хворих на туберкульоз з АІТ відзначається знижений середній рівень вмісту в сироватці крові селену ( $66,2 \pm 8,30$ ) мкг/л в групі 1а та ( $66,36 \pm 9,93$ ) мкг/л в групі 1б при нормі 74-130 мкг/л. Низько-нормальне середнє значення вільного тироксину ( $11,12 \pm 0,8$ ) пмоль/л в групі 1а та ( $11,21 \pm 0,67$ ) в групі 1б і підвищення рівня ТТГ ( $4,30 \pm 1,20$ ) мкМО/мл в групі 1а та ( $4,00 \pm 1,41$ ) мкМО/мл в групі 1б свідчать про розвиток субклінічного гіпотиреозу у цих хворих. Підвищення рівня антитиреоїдних антитіл до тиреопероксидази до ( $42,64 \pm 2,7$ ) МО/мл в групі 1а та до ( $38,54 \pm 1,27$ ) МО/мл в групі 1б і тиреоглобуліну до ( $16,88 \pm 1,39$ ) МО/мл в групі 1а та до ( $18,54 \pm 1,83$ ) МО/мл в групі 1б є маркером аутоімунного процесу в щитоподібній залозі у хворих обох підгруп (1а та 1б). В кінці фази інтенсивної терапії після 2-місячного призначення селеніту натрію вміст середнього рівня селену вірогідно підвищується до ( $95,39 \pm 8,45$ ) мкг/л у хворих групи 1а у порівнянні з групою 1б ( $68,50 \pm 5,35$ ) мкг/л. Рівень вільного тироксину в групі хворих 1а достовірно підвищується до ( $13,32 \pm 0,78$ ) пмоль/л, а середній рівень ТТГ достовірно знижується до ( $2,12$

$\pm 0,90$ ) мкМО/мл в порівнянні з контрольною групою (група 1б), в якій на тлі хіміотерапії відзначається подальше зниження середнього рівня вільного тироксину до  $(8,12 \pm 0,80)$  пмоль/л і підвищення середнього рівня ТТГ до  $(4,80 \pm 1,52)$  мкМО/мл в порівнянні з вихідними рівнями цих гормонів.

Рівень антитіл до ТПО вірогідно знижується як в порівнянні з вихідним рівнем з  $(42,64 \pm 2,72)$  МО/мл до  $(4,30 \pm 0,14)$  МО/мл, так і при зіставленні з групою порівняння  $(38,54 \pm 1,27)$  МО/мл і  $(43,22 \pm 1,65)$  МО/мл.

Рівень антитіл до ТГ також знижується як в порівнянні з вихідним рівнем з  $(16,88 \pm 1,39)$  МО/мл до  $(16,88 \pm 1,39)$  МО/мл, так і при зіставленні з групою порівняння, в якій рівень антитіл до тиреоглобуліну зростає у процесі хіміотерапії з  $(18,54 \pm 1,83)$  МО/мл до  $(21,54 \pm 1,18)$  МО/мл.

Результати вказують на відновлення функції щитоподібної залози під впливом селену у хворих на туберкульоз, а також на протекторну дію цього мікроелемента в процесі хіміотерапії відносно щитоподібної залози.

Автоімунний тиреоїдит при ко-інфекції ТБ/ВІЛ супроводжує селенодефіцит  $63,27 \pm 10,79$  мкг/л (група 2а) та  $(64,01 \pm 9,43)$  мкг/л (група 2б). Призначення селеніту натрію відновлює рівень селену до норми  $(94,69)$  мкг/л). У цій групі хворих також відзначається зниження її гормональної активності, про що свідчить середнє низько-нормальне значення рівня вільного тироксину  $(9,89)$  пмоль/л і досить високий рівень ТТГ  $(3,43)$  МО/мл). У групі порівняння (група 2б) хіміотерапія в інтенсивній фазі призводить до підвищення середнього рівня ТТГ (з  $3,43$  до  $4,12$  МО/мл), що свідчить про ослаблення тиреоїдного статусу хворого з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ під впливом протитуберкульозних препаратів. Призначення селеніту натрію в групі спостереження хворих з ко-інфекцією призводить до достовірного підвищення середнього рівня вільного тироксину в межах нормальних значень  $(12,97)$  пмоль/л і зниження рівня ТТГ до норми  $(1,87)$  мкМО/мл), тобто оптимізує функціональний стан щитоподібної залози без призначення тиреоїдних гормонів. У групі хворих з ко-інфекцією, які отримували селеніт натрію, також відзначається достовірне зниження середнього рівня антитіл до тиреопероксидази як в порівнянні з вихідним рівнем (з  $31,12$  до  $2,12$  МО/мл), так і при зіставленні з групою порівняння  $(2,12)$  і  $6,77$  МО/мл).

У групі хворих на мультирезистентний туберкульоз та АІТ до початку лікування відзначається найнижчий середній рівень селену при порівнянні з іншими групами  $(56,66)$  мкг/л (група 3а). У цій же групі відзначається низько-нормальний середній рівень вільного тироксину  $(10,22)$  пмоль/л при нормальних значеннях ТТГ  $(1,08)$  МО/мл). У групі порівняння (група 3б) на тлі інтенсивної хіміотерапії зареєстровано зниження середнього рівня вільного тироксину до низько-аномального значення (з  $10,71$  до  $8,33$  пмоль/л).

Призначення селеніту натрію в групі спостереження 3а, відновлюючи нормальний вміст селену в крові до  $107,0$  мкг/л, не тільки перешкоджає подальшому зниженню вільного тироксину, як в групі порівняння 3б, але і викликає його достовірне підвищення в межах нормальних фізіологічних значень  $(14,34)$  пмоль/л). Результати дослідження демонструють ушкоджуючий ефект туберку-

льозної інфекції на щитоподібну залозу і наявність субклінічного гіпотиреозу у хворих на туберкульоз із АІТ. Отримані дані також підтверджують здатність протитуберкульозних препаратів (ріфампіцину, тіоамідів та ПАСК) знижувати функцію щитоподібної залози, що відзначається численними дослідженнями.

Селеніт натрію, компенсуючи дефіцит селену в організмі хворих на туберкульоз з порушеною структурою щитоподібної залози, відновлює функцію щитоподібної залози в групах спостереження (групи 1а, 2а і 3а), в той час як в групах порівняння (групи 1б, 2б і 3б) в процесі фази інтенсивної хіміотерапії відзначається подальше ослаблення тиреоїдної функції. Результати дослідження також підтверджують здатність селену знижувати титр антитіл до тиреопероксидази, що відображено в ряді публікацій [8,11,12].

Таким чином, селеніт натрію надає протекторний і стимулюючий ефект на щитоподібну залозу хворих на туберкульоз з патологією щитоподібної залози та субклінічним гіпотиреозом і може бути рекомендований в якості терапії супроводу хіміотерапії у цих осіб. При оцінці ефекту селену на результати хіміотерапії хворих на туберкульоз до кінця фази інтенсивної терапії встановлено, що в 1а групі спостереження бактеріовиділення припинилося у 24% хворих, що на 6,66% більше, ніж в групі порівняння. У цій же групі показник загоєння каверн на 10% вище при порівнянні з контрольною групою (група 1б). У групі хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, які отримували селен (група 2а), абацилювання до кінця фази інтенсивної терапії настало в 20 випадках (66,66%), в групі порівняння – в 14 випадках (46,66%) (група 2 б). Загоєння деструкцій в цій групі настало у 13 (43,33%) – на 10% більше при зіставленні з групою порівняння – 10 випадків (33,33%). У хворих на мультирезистентний туберкульоз з АІТ, які отримували селеніт натрію, абацилювання до кінця фази інтенсивної терапії настало в 15 випадках (50,0%) а загоєння деструкцій – в 10 випадках (33,33%). Відповідні показники в групі порівняння склали 17 випадків (56,66%) 7 випадків (23,33%). Отримані результати відображають позитивний ефект селену на результати хіміотерапії, підвищуючи припинення бактеріовиділення на 6,66% – 20% і загоєння деструкцій на 10% при порівнянні з контролем. Отримані дані підтверджують результати досліджень інших авторів про позитивний вплив препаратів селену на наслідки лікування туберкульозу [9].

### Висновки

1. У хворих на туберкульоз з АІТ при медикаментозно чутливому процесі і ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ спостерігається субклінічний гіпотиреоз, а при мультирезистентному туберкульозі – патологічний еутиреоїдний синдром.

2. Протитуберкульозна хіміотерапія, що включає ріфампіцин, тіоаміди і ПАСК у хворих на туберкульоз АІТ призводить до подальшого поглиблення гіпотиреозу.

3. Включення в комплексну терапію різних груп хворих на туберкульоз у поєднанні з АІТ селеніту натрію призводить до відновлення функції щитоподібної залози і надає протекторний ефект по відношенню до тиреотоксичної дії протитуберкульозних хіміопрепаратів.

4. Призначення селеніту натрію в інтенсивній фазі лікування хворих на туберкульоз при їх поєднанні з АІТ покращує результати хіміотерапії, що призводить до збільшення абацилювання на 6,66% – 20% і загоєння деструкцій на 10% при порівнянні з контролем.

5. Селеніт натрію може бути рекомендований як препарат супроводу при проведенні хіміотерапії хворого на туберкульоз АІТ у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом або патологічним еутіреїдним.

#### Список літератури

1. Matveyeva S.L. Comparative study of thyroid state in new cases of pulmonary tuberculosis and tuberculosis cases treated previously // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2014. – №4 (65). – С.132 – 135/

2. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы // *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2011. – №2(05). – С.39 – 44.

3. Матвеева С.Л. Вміст селену, тиреоїдний статус та цитокіновий баланс у хворих на туберкульоз легень // *Інфекційні хвороби*. – 2013. – № 4 – С.74-80.

4. Матвеева С.Л. Влияние функционального состояния щитовидной железы на показатели иммунитета больных туберкулезом // *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2016. – №2(25). – С.40 – 44.

5. Фещенко Ю.І., Літвіненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів // *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2016. – №2(25). – С. 22 – 30.

6. Brigelius-Flohé R. The evolving versatility of selenium in biology // *Antioxid Redox Signal*. – 2015. – Vol. 23 (10). – С. 757-760.

7. Drutel A., Archambeaud F., Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2013. – Vol.78 (2). – P. 155 – 164.

8. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis // *Hormone. Metab.* – 2015. – Vol.47 (10). – P.721-726.

9. Grobler L., Nagpal, T.D., Sudarsanam S. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. – Vol.6. –CD006086. PMC 4981643.

10. Lacka K., Szeliga A. Significance of selenium in thyroid pathology // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2015. – Vol. 38 (228). – P.348 – 353.

11. Toulis K.A., Anastazilakis A.D., Tzellos T.G. [et al] Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's // *Blackwell Publishing Ltd Clinical Endocrinology*– 2013.– Vol.78. – P. 155 – 174.

12. Zuuren E.J., Albusta Y.A., Fedorowicz Z. [et al] Selenium supplementation of Hashimoto thyroiditis: summary of a Cochrane systematic review // *Eur. Thyroid. J.* – 2014. – Vol. 3(1). – P. 25 – 31

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА СУБСТАНЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «РАВНОЛ» МЕТОДОМ ПОРОШКОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ

Махмудов С. Д., Хонкелдиева М. Т., Кунафиев Р. Ж., Турабоев Ш. М.,  
Абрекова Н. Н., Сагдуллаев Б. Т.

Институт биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова,  
г. Ташкент, Узбекистан

Патологическое состояние желудочно-кишечного тракта, в частности возникновение запоров, обусловлено рядом причин. Одной из них является нарушение в сбалансированности рациона питания. На сегодняшний день для предупреждения и устранения запоров применяют множество пищевых биологически активных добавок [Абрекова Н.Н. и др., 2014]. Они применяются повсеместно, различными категориями населения во всех странах мира [Абрекова Н.Н., Махмудов С. Д. и др., 2018].

Изучение механизма слабительного действия веществ как синтетического, так и природного происхождения показало, что слабительные средства, получаемые из растительных источников, обладают более щадящим действием, безвредны для организма и не вызывают привыкания. Как сообщалось ранее, нами создана биологически активная добавка на основе полисахаридов плодов сливы *Prunus domestica L* [Турабоев Ш.М. и др., 2015]. Исследование полиморфизма лекарственных и биологически активных веществ, как известно, является необходимым этапом при создании новых лекарственных форм [Byrn S.R. et al. 1999]. Полиморфизм во многом определяет свойства вещества. Полиморфизм объясняется тем, что одни те же атомы вещества могут образовывать различные устойчивые кристаллические решетки. Образование полиморфных модификаций (ПМ) одного и того же лекарственного вещества обычно происходит при изменении условий кристаллизации, при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ, при сушке и т.д. Учет и рациональное использование явления полиморфизма веществ имеют большое значение для медицинской практики. Практически от того, какая кристаллическая модификация субстанций содержится в лекарственном препарате, зависит его стабильность и эффективность. По этой причине лекарственные субстанции, полученные на разных заводах-изготовителях, иногда даже в пределах одной серии на одном и том же заводе-изготовителе, могут различаться по физико-химическим свойствам, что определяется особенностями технологии их получения, особенно на этапе кристаллизации, а также возможностью полиморфных переходов при транспортировке и хранении. Ценность ИК-спектроскопии для выявления полиморфизма субстанций меньше, поскольку изменения в ПМ не всегда могут приводить к регулярным изменениям в соответствующих ИК-спектрах. Этот метод стоит продолжать рассматривать как основной для установления подлинности. Также важную информацию может дать оценка морфологии частиц субстанции методами оптической или электронной микроскопии. Наибольшую ценность с точки зрения оценки ПМ суб-



станций представляют собой рентгеновская дифракция и термоаналитические методы – термогравиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия [Гильдеева Г.Н., 2017]. Связи с этим, целью данного исследования является изучение ПМ в субстанции биологически активной добавки (БАД) «Равонол», полученной из плодов сливы *Prunus domestica L.*, методом порошковой рентгеновской дифракции.

**Материалы и методы.** Субстанция БАД «Равонол» представляет собой сухой порошкообразный биоматериал светло-коричневого цвета, состоящий из мелкого порошка. Микроснимки, сделанные в микроскопе, подтверждают это и показывают, что полученный материал однороден по морфологии (рис.1.). Определить не вооруженным глазом геометрическую форму микрочастиц субстанции «Равонол» невозможно. Поэтому субстанция была изучена в поляризационном микроскопе по ОФС.1.2.1.0009.15 (Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII изд. Том №1) без иммерсионной жидкости. По результатам микроскопического обследования, было выявлено, что субстанция состоит из геометрически неправильных анизометрических частиц, размеры которых достигают от 0,2 до 0,5  $\mu\text{m}$  (рис.1).

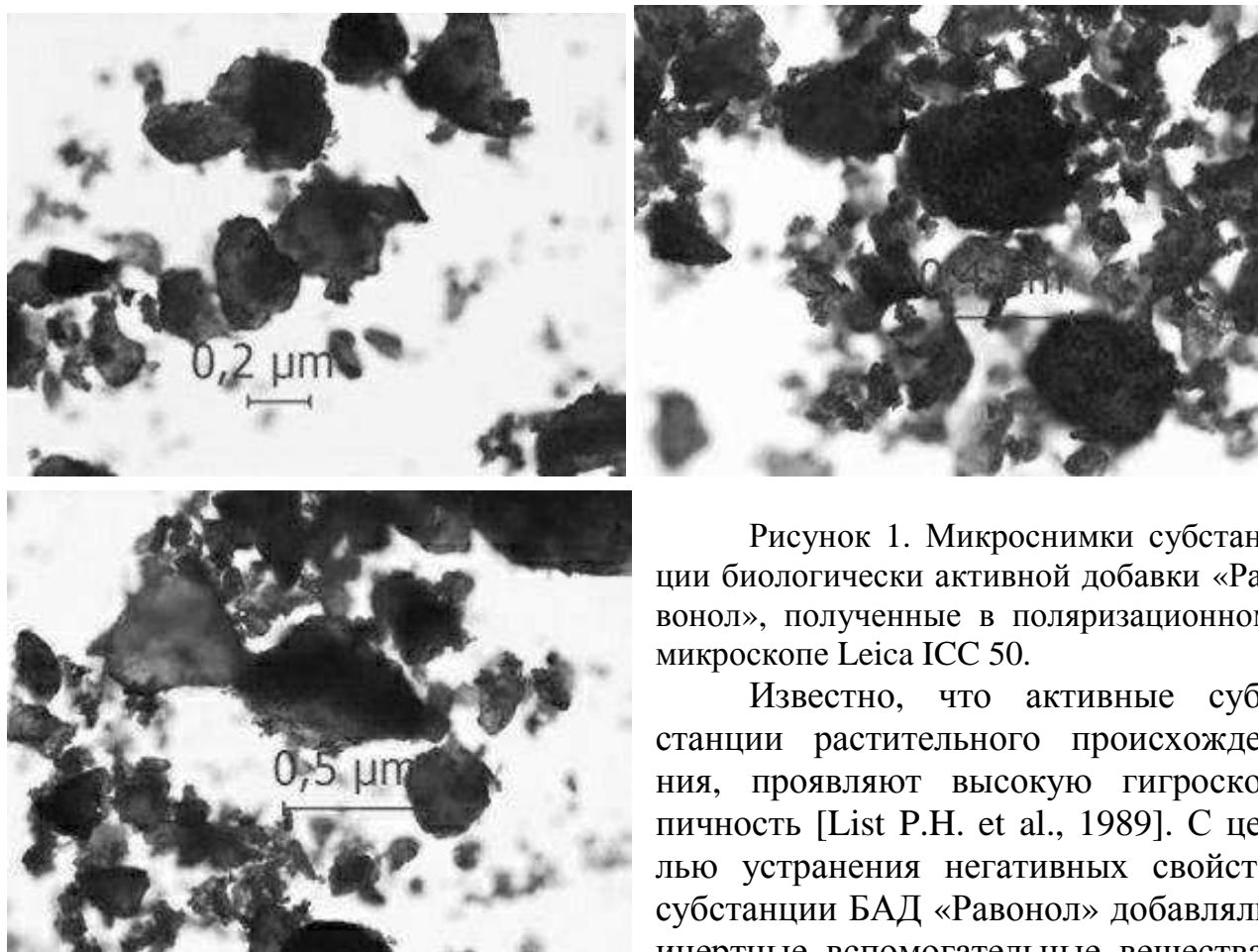


Рисунок 1. Микроснимки субстанции биологически активной добавки «Равонол», полученные в поляризационном микроскопе Leica ICC 50.

Известно, что активные субстанции растительного происхождения, проявляют высокую гигроскопичность [List P.H. et al., 1989]. С целью устранения негативных свойств субстанции БАД «Равонол» добавляли инертные вспомогательные вещества;

в качестве влагосвязующего был использован пирогенный диоксид кремния ( $\text{SiO}_2$ ), а антифрикционного – стеарат кальция ( $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2$ ) [Маматмусаева Н. Э. и др., 2016].

Пирогенный диоксид кремния – это коллоидный диоксид кремния, очень легкий микронизированный аморфный порошок с выраженными адсорбционными свойствами, известен также под торговым названием «Аэросил». Аэросил снижает гигроскопичность сухих экстрактов [Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния, 2003]. Стеарат кальция - бесцветное (белое) вещество, не растворяется в воде. Используется в качестве вспомогательного компонента в лекарственных препаратах [Handbook of Chemistry and Physics, 2009].

**Результаты и их обсуждения.** Субстанцию БАД «Равонол» исследовали с помощью метода рентгеновской порошковой дифракции (рис.2,3). Рентгеновская порошковая дифрактометрия позволяет качественно и количественно определить различные фазы в их смеси на основе анализа дифракционной картины, даваемой исследуемым образцом. Дифракционная картина — рентгенограмма вещества, которую можно получить при облучении кристалла монохроматическим рентгеновским излучением с длиной волны  $\lambda$ . Рентгеновские лучи – излучение, занимающее участок электромагнитного спектра от нескольких сотен до десятых долей ангстрема (А) ( $1\text{А}=0,1\text{нм}$ ).

Преимуществами данного метода являются: высокая достоверность и экспрессность; метод – прямой, так как дает сведения непосредственно о структуре вещества; метод не требует большого количества вещества (не более 0,1 г); анализ можно проводить без разрушения образца; метод позволяет оценить количество фаз в смеси, позволяет определить не только содержание кристаллической, но и аморфной фазы [Кузьмин В.С. и др., 2015].

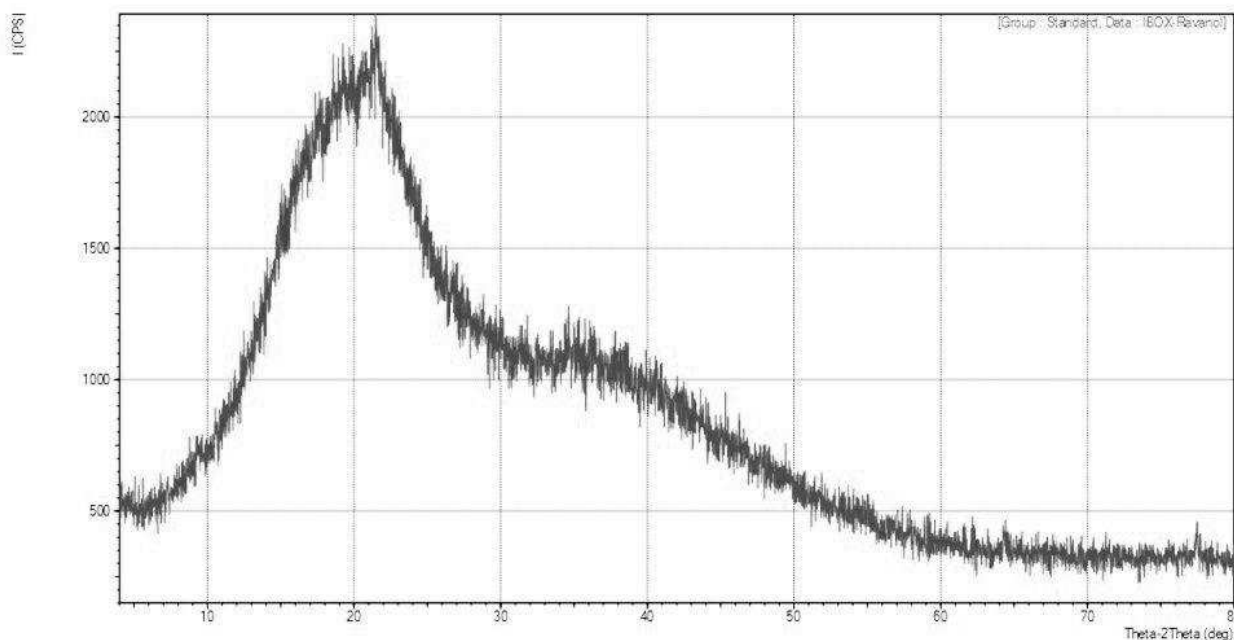


Рисунок 2. Дифрактограмма субстанции БАД «Равонол» (без инертных вспомогательных веществ), полученные на дифрактометре общего назначения Shimadzu XRD 6100 (Япония). Shimadzu XRD 6100: Cu K $\alpha$  излучение от 4 до 80° в скан. режим  $\Delta 2\theta=0.02^\circ$ , время отчета 30 сек/точка.

Полученные нами дифрактограммы на порошковом дифрактометре показали, что субстанция БАД «Равонол» представляет собой в основной форме по-

рошкообразное аморфное строение, то есть не имеется микро- и нанокристаллитов, говорящих о наличии ПМ.

Эксперименты выполнены при комнатной температуре с порошкообразными образцами двух видов: первый (рис.2) – это, субстанция без вспомогательных веществ и второй (рис.3) – это, субстанция с инертными вспомогательными веществами.

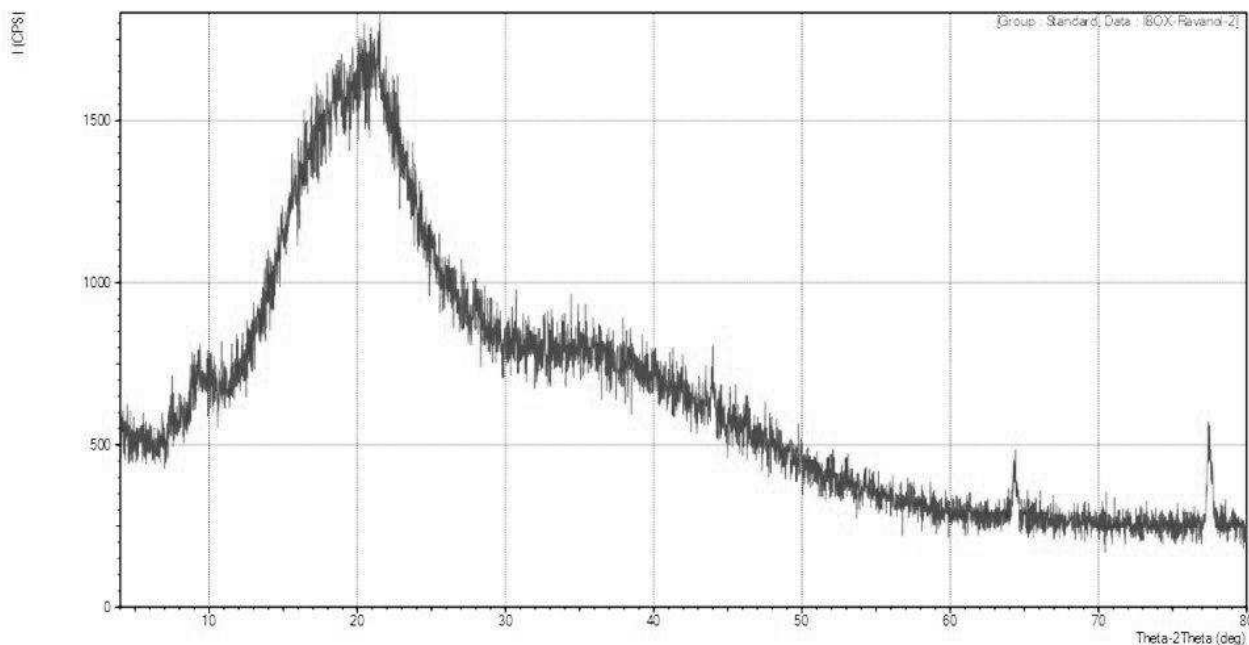


Рисунок 3. Дифрактограмма субстанции БАД «Равонол» (с инертными вспомогательными веществами- аэросил 5% и стеарат кальция 1%), полученные на дифрактометре общего назначения Shimadzu XRD 6100 (Япония). Shimadzu XRD 6100: Cu K $\alpha$  излучение от 4 до 80° в скан. режим  $\Delta 2\theta=0.02^\circ$ , время отчета 30 сек/точка.

Как видно из рисунков 2 и 3, ни в одной из них ПМ не наблюдаются. Основным параметром для определения ПМ послужило положение и интенсивность пиков на дифрактограммах [Joshi L. P., 2016].

### Выводы

Микроснимки, полученные в поляризационном микроскопе Leica ICC 50, показали, что субстанция БАД «Равонол» однородна по морфологии. Субстанция БАД «Равонол» исследована с помощью метода рентгеновской порошковой дифракции, полученные дифрактограммы показали, что субстанция представляет собой в основной форме порошкообразное аморфное строение, то есть не имеются микро- и нанокристаллитов, говорящих о наличии ПМ.

### Литература

1. Абрекова Н.Н. Изучение слабительных свойств экстракта из плодов *Prunus domestica L.*/ Абрекова, Н.Н. [и др.] //Сборник тезисов докладов республиканской научно-практической конференции молодых ученых / 2014. Ташкент.
2. Абрекова Н. Н., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н., Турабоев Ш. М., Сагдуллаев Б. Т. Местно-раздражающее действие биологически активной добавки «Равонол» при нанесении на кожу и слизистую оболочку глаза/ Медицинский журнал Узбекистана, №5, 2018. С 94-96.

3. Гильдеева Г.Н. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа/ Качественная клиническая практика, №1, 2017.
4. Кузьмин В.С., Чернышев В.В., Яшкир В.А., Меркулов В.А. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):13-16.
5. Маматмусаева Н.Э., Турабоев Ш.М., Бекназарова Н.С., Махмудов С.Д., Абрекова Н.Н., Сагдуллаев Б.Т. Разработка оптимального состава и технологии готовой лекарственной формы «Равонол»// *Фармацевтический вестник Узбекистана*, 2016. №3, С. 67-71.
6. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. под ред. А.А. Чуйко. □ Наукова думка. □ Киев, 2003. □ С. 415.
7. Турабоев, Ш.М. Биологически активная добавка «Равонол» /Ш.М.Турабоев [и др.] // *Пищевая промышленность*. – 2015. - №2. – С. 23-25.
8. Byrn S.R., Pfeifer R.R., Stowell J.G. *Solid-State Chemistry Drugs*. SSCI, West Lafayette, IN, 1999.
9. Joshi L. P. Prunus domestica dye extraction for fabrication of zinc oxide based dye-sensitized solar cells / *A Multidisciplinary Journal of Science, Technology and Mathematics*. 13 (2016) 23-28.
10. *Handbook of Chemistry and Physics* □ 89th Edition. □ Taylor and Francis Group, CRC LLC, 2009.
11. List P.H., Schmidt P.C. *Phytopharmaceutical technology*. Institute of Pharmaceutical Technology University of Marburg, Germany. 1989 by Heyden & Son Limited, London; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

## КОМПЛЕКСНЫЕ ПАТТЕРНЫ КОМОРБИДНОСТИ: ХОБЛ И ДЕПРЕССИЯ. АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Моисеева Н.В., Капустянская А.А., Вахненко А.В., Румянцева М.А.,  
Островская Г.Ю.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Депрессия очень часто встречается в наше время. Радикальные политические и экономические перемены, боевые действия в различных регионах, угроза террористических актов являются очевидными причинами роста случаев депрессии в современном обществе. В последнем пересмотре «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)» - (GOLD, пересмотр 2016) проблеме коморбидности уделено особое внимание, подчеркивается значительный вклад сопутствующей патологии, вносимый в общую тяжесть основного заболевания. Депрессия – частая коморбидная патология, встречающаяся у больных с хроническими заболеваниями легких. [1, 8]

Частота возникновения депрессивной симптоматики, по данным разных источников, составляет от 25,0 до 90,0%, так распространенность депрессии у пациентов с соматическими заболеваниями доходит до 24,2%. [4, 9]

Данные о распространенности психопатологических расстройств при ХОБЛ весьма неоднородны. ХОБЛ и депрессия имеют общие предрасполагающие факторы. [3, 5]

Лечение депрессии у пациентов с ХОБЛ, как и лечение ХОБЛ у пациентов с депрессией, должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями. Выбор антидепрессанта должен быть безопасным и эффективным даже при комплексных паттернах коморбидности. Из анализа литературы вытекает необходимость поиска специфической лечебной тактики депрессивных расстройств при ХОБЛ. Это позволит использовать патогенетический подход к обеспечению помощи данным больным. Подавляющее большинство как отечественных, так и зарубежных исследователей сходятся во мнении о высокой эффективности и безопасности антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, отсутствие респираторных побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с препаратами для лечения основного заболевания. [2, 7] Среди современных антидепрессантов большой интерес представляет пароксетин.

**Цель:** проведение комплексной оценки влияния пароксетина на уровень депрессивных расстройств при обострении ХОБЛ тяжелой степени течения у женщин.

**Материалы и методы.** В исследование включено 53 пациента с ХОБЛ тяжелой степени течения, что подтверждалось спирометрией. Все пациенты – женщины. При поступлении в стационар пациентов разделяли на 2 группы. Пациентам 1 группы (n=21) возраст –  $52,5 \pm 0,8$  лет проводилась базисная терапия обострения. Пациенты 2 группы (n=22) возраст –  $57,9 \pm 0,4$  лет кроме базисной терапии обострения получали пароксетин в течение 14 дней по 1 таблетке (0,20

г) 1 раз в день. Всем больным в первый день госпитализации, и на 12-14 день лечения проводилась шаговая проба в соответствии со стандартным протоколом, проводилась динамометрия мышечной силы мышц и расчет показателей процентного отношения мышечной силы к массе тела, измерялась сила дыхательных мышц по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости с использованием прибора Micro RPM (Respiratory Pressure Meter), данные учитывались в паскалях.

Для оценки уровня депрессивного состояния использовались опросник HADS и самоопросник депрессий CES-D. Оценка тяжести состояния пациента по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [6]. У пациентов определяли психологический статус в день поступления и при выписке. Длительность лечения обусловлена тем, что именно этого срока было достаточно для купирования характеристик обострения ХОБЛ.

Статистические расчеты выполнялись с использованием пакета программ «STASTICA for Windows 8.0». Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха [Q1:Q2] (перцентили – 25 и 75); а также в виде среднего значения (M) и ошибки среднего значения (m). Применены непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения количественных показателей в несвязанных группах использовался критерий Манн-Уитни, в зависимых – критерий Вилкоксона. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах применялся критерий Фишера; в случаях, когда частоты были менее 10 – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Анализ связи двух признаков проводился методом Спирмена. Различия считали значимыми при уровне статистической значимости менее 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением базисного лечения и с включением пароксетина показала, что клинический эффект был получен в обеих группах. Но, большая эффективность лечения обострения отмечалась у пациентов, которые дополнительно получали пароксетин. Первоначальные значения показателей в группах сравнения были идентичными, а в конце лечения более значимое снижение было достигнуто у пациентов, которые находились на комбинированной терапии. Дополнение к базисной терапии лечения обострений ХОБЛ пароксетина приводило к позитивному клиническому эффекту, что подтверждало увеличение силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличение показателей вентиляции легких, повышение толерантности к физическим нагрузкам, увеличение сатурации крови кислородом, снижение темпа сердечных сокращений и частоты дыхания (таблица 1).

Таблица 1

## Показатели спирометрии в исследуемых группах (Ме [Q25:Q75])

Показатель	Базисная терапия 1 группа		Базисная терапия + пароксетин 2 группа		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ФЖЕЛ (% к должным)	50,53 (41,4:62,6)	48,42 (42,4:62,5)	55,75 (48,3:71,4)	58,23 (48,9:70,6)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
ОФВ1 (% к должным)	32,9 (28,2:41,7)	33,06 (28,1:47,6)	33,12 (30,7:49,6)	39,34 (29,1:52,1)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
			p>0,05		
Расстояние, проходимое в 6-МШТ (м)	328 (250:340)	376 (300:410)	326 (247:350)	418 (350:490)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	132 (88:103)	93 (86:106)	120 (88:111)	82 (79:94)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
ЧДД в 1 мин до 6-МШТ	24 (16:26)	20 (15:21)	26 (19:27)	16 (14:21)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	28 (24:31)	20 (24:29)	29 (23:31)	21 (17:22)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
SpO2 до 6-МШТ (%)	96 (94:97)	98 (97:99)	96 (94:96)	99 (98:99)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
SpO2 после 6-МШТ (%)	94 (92:97)	98 (95:98)	94 (94:97)	99 (98:99)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
Динамометрия правой кисти (кг)	37 (32:42)	38 (32:45)	37 (33:42)	45 (41:52)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		

Динамометрия левой кисти (кг)	35 (26:38)	37 (28:41)	35 (25:39,5)	40 (39,5:49)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
Становая дина- мометрия (кг)	55 (45:70)	70 (56,6:90)	55 (44:71)	92 (80:105)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		
Экспираторное давление на уров- не ротовой полост- и (Па)	6,0 (4:8)	6,92 (5:9,1)	6,15 (4,1:9,0)	7,79 (5,7:10)	p1-3>0,05 p2-4>0,05
	p>0,05		p>0,05		

В группе комбинированного лечения с назначением пароксетина было зафиксировано позитивное изменение психологического статуса больных, что отразилось в снижении проявления депрессии по шкалам специализированных опросников (таблица 2). До начала лечения сравниваемые данные были идентичны, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий между ними ( $p \geq 0,05$ ).

Таблица 2

Показатели психологического статуса пациентов ( $M \pm m$ )

	Базисная терапия 1 группа		Базисная терапия + пароксетин 2 группа		p
	До лечения	После лечения	До лече- ния	После лечения	
	1	2	3	4	
Тревога (шкала HADS, баллы)	7±0,9	6,9±0,4	7,5±0,8	5,8±0,5	p1-3<0,05 p2-4<0,05
	p<0,05		p<0,05		
Депрессия (шкала HADS, баллы)	7,6±0,3	6,0±0,8	7,7±0,4	5,4±0,5	p1-3<0,05 p2-4<0,05
	p<0,05		p<0,05		
Депрессия (опросник CES-D баллы)	18±0,7	16,5±0,2	19,9±0,9	15,2±0,2	p1-3<0,05 p2-4<0,05
	p<0,05		p<0,05		

Позитивное влияние пароксетина на такие соматопсихические состояния как депрессию, достигаются путем улучшения общеклинических характеристик, которые значительно влияют на психический статус пациентов. Группа больных отмечает повышение физической активности, толерантности к физическим нагрузкам. Также, улучшается функция дыхания, вследствие чего нормали-



зуються оксигенація крові. Позитивна динаміка характеристик зовнішнього дихання в частині пов'язана з підвищенням фізических даних діафрагмального дихання, яке у пацієнтів з ХОБЛ є єдиним механізмом ефективного вдиху з-за вираженої емфіземи на фоні неможливості грудної клітки збільшити об'єм. Зміцнення експираторного тиску в ротовій порожнині свідчить про поліпшення функції дихання, яка пов'язана з дихальною м'язовою системою.

Взаємозв'язок соматопсихічного статусу, функції зовнішнього дихання з фізическим станом характеризують показники високого рівня кореляції між психометричними даними депресії та тривоги, отримані до лікування, з основними клінічними проявленнями ХОБЛ. А також, з ОФВ1 ( $r=-0,72$ ;  $p>0,05$ ), з відстанню, проходимою в 6-хвилинному тесті ( $r=-0,61$ ;  $p>0,05$ ); з сатурацією кисню після 6-хвилинного тесту ( $r=-0,77$ ;  $p>0,05$ ); з експираторним тиском в ротовій порожнині ( $r=-0,53$ ;  $p>0,05$ ).

Таким чином, пароксетин є обґрунтованим вибором в комплексному лікуванні ХОБЛ. Згідно даних доказової медицини, препарат демонструє високу ефективність та вигідний профіль безпеки, при цьому не маючи негативного впливу на ХОБЛ, що має ключове значення при лікуванні поєднаної патології.

### Висновки

Підходячи до вибору антидепресиву для купірування депресивних розладів у жінок при загостренні ХОБЛ важкої ступеня тяжкості необхідно враховувати ефективність та вигідний профіль безпеки препарату у конкретного пацієнта. При загостренні ХОБЛ важкої ступеня течії рівень депресії у пацієнтів корелює з важкістю основних критеріїв: ОФВ1, відстанню, проходимою в 6-хвилинному тесті, сатурацією кисню після 6-хвилинного тесту, експираторним тиском в ротовій порожнині. При синхронізації стандартної терапії рівень депресії у пацієнтів з загостренням ХОБЛ важкої ступеня течії більш ефективно знижується. Цілеспрямовано призначення доповнення базисної терапії прийомом всередину пароксетину – щодня по 0,20 г 1 раз на день, впродовж 12-14 днів.

### Література

1. Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики ХОБЛ / Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2016). – <http://www.goldcopd.org>
2. Маляров С.О. Депресія у загальносоматичній практиці [Текст]: рекомендації з виявлення та лікування (інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я) / С.О.Маляров; Центр психосоматики та депресії універсальної клініки "Оберіг". - К.: ЦП ДУК "Оберіг", 2011, 19 с
3. Миронова Н.В. Тревожно-депресивні розлади у хворих на ХОБЛ / Н.В. Миронова, С.В. Нарышкіна // Бюлетень фізіології та патології дихання. – 2015. – №55. – С.132-139.

4. Мороз С.М. Проблема депрессии у больных с хроническими соматическими заболеваниями / С.М. Мороз// Международный неврологический журнал. – 2008. - №2 (18). – С.20-25.
5. Типология расстройств личности и реагирования на заболевания при ХОБЛ/ С.И. Овчаренко [и др.]// Пульмонология. – 2013. – №2. – С.74-80.
6. Черногорюк Г.Э., Фисенко А.Ю., Рослякова Е.П., Михайлова А.А., Рачковский М.И., Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Антипов С.И., Шепелева Е.Г. Коррекция тревоги и депрессии у пациентов при обострении хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.
7. Hickie, I. B. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression [Text] / I.B. Hickie, Rogers N. L. // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 621-631
8. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study [Electronic resource] / Tzung-Yi Tsai [et al.] // BMC Public Health. 2013. Vol. 13. – Regime of access: <http://www.biomedcentral.com>
9. Relationship Between Depression in Patients With COPD and the Percent of Predicted FEV<sub>1</sub>, BODE Index and Health- Related Quality of Life [Text] / Asuka Iguchi [et al.] // Respir. Care. 2013. – Vol. 58 (2). – P. 334-339

## БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Осолодченко Т. П., Пономаренко С. В., Андреева І. Д.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України », м. Харків

Значна частина населення за відповідних причин не може утилізувати оксалати і це призводить до формування каменців в нирках та жовчному міхурі. У 75,0 % людей у нирках каменці складаються з оксалатів, інші 25,0 % приходяться на фосфати, урати тощо. Більшість ускладнень, що виникають при сечокам'яній та жовчокам'яній хворобах, вирішуються оперативним втручанням. Близько 25,5 % ускладнень намагаються лікувати без оперативного втручання, але це, нажаль, не гарантує відсутності рецидивів хвороби. Частота цієї патології невідступно зростає, що дало змогу розглядати сечокам'яну хворобу (СКХ) як “хворобу цивілізації”. Причини її розвитку продовжують привертати увагу фахівців різних галузей [10,11].

Провідна роль в лікуванні захворювань мікробного генезу належить антибактеріальним хіміопрепаратам. Але широке застосування антибіотиків призводить до селекції резистентних штамів мікроорганізмів та обумовлює виникнення атипічних форм інфекційних хвороб. Постійно прогресуюча стійкість мікроорганізмів на сьогодні є негативним явищем антибіотикотерапії, а тривала неадекватна антимікробна терапія дозволяє мікроорганізмам видозмінюватися, пристосовуватися до антибіотиків і швидко ставати новими, домінуючими штамми [7, 8, 9].

Важливу роль у розвитку придбаної резистентності відіграє утворення біоплівки. Більше 90 % бактеріальних популяцій існують в природних екосистемах не у вигляді вільно плаваючих планктонних клітин, а у вигляді специфічно організованих, прикріплених до субстратів біоплівки, утворення яких представлено складним регульованим біологічним процесом. Здатність формувати біоплівки є складовою частиною життєвого циклу більшості мікроорганізмів і успішною стратегією захисту бактерій від несприятливих факторів середовища. Формування біоплівки - дуже складний, багатфакторний і багатостадійний процес. Здатність бактерій формувати біоплівки розглядається в даний час як фактор їх патогенності. Найбільш агресивним штамом зі здатністю до плівкоутворення та резистентністю до протимікробних засобів є *P. aeruginosa* [1, 2].

**Мета роботи:** дослідити біоплівкоутворення полірезистентних клінічних штамів *P. aeruginosa*.

**Матеріали і методи:** Об'єктом дослідження були 25 штамів *P. aeruginosa*, які були ізольовані з клінічного матеріалу від хворих на захворювання мочокам'яної хвороби. Виділення та ідентифікацію штамів *P. aeruginosa* здійснювали бактеріологічним методом на підставі вивчення культуральних, біохімічних і морфологічних властивостей мікроорганізмів відповідно до нормативних документів [3,4]. Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів проводили у відповідності до методичних вказівок диско-дифузійним методом на середовищі Мюлера-Хінтона (HiMedia,

Індія), яке готували відповідно до інструкції виробника. Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Суспензію готували згідно з інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 “Стандартизація приготування мікробних суспензій”, м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C) [5].

Дослідження здатності до формування біоплівки мікроорганізмами проводили згідно з методикою Ю. М. Романової із спіавтор. Отримані значення оптичної щільності приймали за здатність до утворення біоплівки за показниками: здатність до утворення біоплівки відсутня / слабка при оптичній щільності < 0,120, середня – 0,120-0,240, висока - > 0,240 [6].

**Результати дослідження:** Чутливість *P. aeruginosa* тестували до препаратів, які мають основне клінічне значення: азитроміцин, цефтріаксон, цефобід, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, нитроксалін, фурамаг. Препаратами вибору для лікування інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*, є бета-лактамі антибіотики, нітрофуранові препарати та фторфінолони. Стійкість палички синьозеленого гною до цих препаратів пов'язана з продукцією бета-лактамаз, тому виявлення механізмів резистентності дозволяє прогнозувати активність усіх бета-лактамічних антибіотиків без оцінки чутливості до кожного з цих препаратів. Аналіз результатів визначення чутливості досліджуваних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків виявлено наступний рівень резистентності до, азитроміцину – (60,0 %), цефтріаксону – (44,0 %), цефобіду – (32,0 %), ципрофлоксацину – (40,0 %), левофлоксацину – (40, %), офлоксацину – (56,0 %), нитроксоліну – (64,0 %), фурамагу – (48,0 %).

В результаті дослідження було вилучено понад 40,0 % полірезистентних штамів *P. aeruginosa*, де рівень резистентності загалом складає до двох або трьох антибіотиків різних груп. За результатами проведеного дослідження було встановлено, що здатність до формування біоплівки у виділених ізолятах *P. aeruginosa* різнилася. Результати вивчення здатності до біоплівкоутворення виділених штамів узагальнені і представлені в таблиці 1.

Таблиця 1 Рівень біоплівкоутворення штамів *P. aeruginosa*

Показники біоплівкоутворення	Штами <i>P. aeruginosa</i> , які вилучені від хворих % (n=10)
Відсутня/слабка ( 0 %) (n=0)	0
Середня( %) (n=4)	40,0
Висока( %) (n=6)	60,0

Дані, які надані в таблиці показують 1, що показник оптичної щільності *P. aeruginosa* ізольованих від пацієнтів, знаходився в межах 0,083 до 0,425. При цьому штамів, які мали слабку здатність до біоплівкоутворення не виявлено, 40,0 % мали середню здатність до біоплівкоутворення та 60,0 % мали високу здатність до біоплівкоутворення ( $p \leq 0,05$ ).

Наші дослідження показали, що висока здатність до біоплівкоутворення штамів *P. aeruginosa* є показником патогенності при тривалій персистенції даного патогена.

### Висновки

1. Здатність до плівкоутворення була виявлена у всіх досліджуваних штамів *P. aeruginosa* вилучених з клінічного матеріалу від хворих на мочекам'яну хворобу.

2. Встановлено, що полірезистентні штами *P. aeruginosa* з слабкою здатністю до біоплівкоутворення не виявлено.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані нами результати свідчать про здатність до біоплівкоутворення циркулюючих штамів *P. aeruginosa*. Результати цих досліджень можуть бути використані для постійного моніторингу інфекцій, етіологічним чинником яких виступає *P. aeruginosa*. Швидкий розвиток біотехнології спонукає широко використовувати досягнення та методи як традиційної промислової мікробіології так і генної інженерії для боротьби з полірезистентними біоплівкоутворюючими штамми мікроорганізмів.

### Література

1. Гостев В. В. Бактериальные биопленки и инфекции / В. В. Гостев, С. В. Сидоренко // Журнал инфектологии.- 2010.-№2 - С. - 4-15.
2. Лямин А. В. Методы выявления биопленок в медицине / А. В. Лямин, Е. А. Боткин, А.В. Жестков // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2012. - Том 1, № 1. - С. 17-22.
3. Приказ МЗ СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно – профилактических учреждений» №535 от 22 апреля 1985. Режим доступа: <http://jurbase.ru/posttr/docum1140/part5.htm>.
4. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167 [Електронний ресурс] / – Міністерство охорони здоров'я України Режим доступа: <http://mozdocs.kiev.ua/view.phpid=6958>.
5. Романова Ю. М. Способность к формированию биоплёнок в искусственных системах различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю. М. Романова, Н. В. Алексеева, Т. А. Смирнова, А. Л. Андреев, Л. В. Давыденко, А. Л. Гинцбург // Журн.микробиолог.- 2006.-№4. – С. 38-42.
6. Стандартизація приготування мікробних суспензій [Текст] / Ю. Л. Волянський, Л. Г. Міроненко, С. В. Калініченко [та ін.] // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України № 163-2006, К.: (Укрмедпатентінформ), 2006. – 10 с. – (Нормативний документ МОЗ України; Український

центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Інформаційний лист).

7. Чекман, І.С. Антибіотикорезистентність: погляд на проблему [Текст] / І. С. Чекман // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – К., 2011. – № 1. – С. 260.

8. Фещенко, Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Український хімотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1–2 (23). – С. 4–10.

9. Angebault, C. Antimicrobial agent exposure and the emergence and spread of resistant microorganisms: issues associated with study design [Text] / C. Angebault, A. Andremont // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 32, N 5. – P. 581–595.

10. Neuhaus, T.J. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis [Text] / T. J. Neuhaus, T. Belzer, N. Blau, B. Hoppe, H. Sidhu, E. Leumann // Arch Dis Child. 2009. Vol. 82. P.322–326.

11. Tekin, A. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. [Text] / A. Tekin, S. Tekgul, N. Atsu, A. Sahin, H. Ozen, M. Bakkaloglu // J Urol. 2000. Vol. 164, N 1. P. 162.

## ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Оспанова Т.С., Авдеева О.В., Піонова О.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Муковісцидоз (кістозний фіброз) є найбільш поширеним летальним спадковим захворюванням з аутосомно-рецесивним успадкуванням у осіб європеїдної раси. Причиною захворювання є мутації в обох алелях гена, який локалізований на довгому плечі хромосоми 7 (7q31). Існує більше ніж дві тисячі мутацій, але найчастіше зустрічається мутація F508del (в середньому в усьому світі близько 66%, з коливання в різних популяціях Європи від 30% в Туреччині до 88% у Нідерландах).

З моменту виділення в самостійну нозологічну одиницю і до тепер муковісцидоз залишається важливою медико-соціальною проблемою. Стандартизація методик виявлення хвороби в перші місяці життя дитини забезпечує своєчасну постановку діагнозу та, відповідно, ранній початок лікування наявних порушень. З іншого боку, розвиток медичної науки, фармацевтики, накопичення досвіду ведення таких пацієнтів дає можливість корекції багатосторонніх патологічних станів, що розвиваються в організмі хворих на муковісцидоз. Результатом цього є істотне подовження тривалості життя. Відповідно до Звіту ВО-ОЗ, що базується на національних реєстрах пацієнтів Фонду МВ, середня тривалість життя цієї когорти хворих наразі становить 33,4 роки, коливаючись у межах від 15 років (Сальвадор, Індія та Болгарія ) до 35-40 років (США та Великобританія) [3].

За даними багатьох авторів середня тривалість життя пацієнтів збільшилася з 6 місяців у 1940 році до 38 років зараз. У розвинених країнах постійно відбувається зростання цього показника. Чим пізніше народжена дитина з такою патологією, тим якісніше лікування вона отримує і, отже, прогнози щодо тривалості її життя, будуть краще. У країнах Європейського Союзу вік 47% пацієнтів з МВ перевищує 18 років, близько 5% - старше 40 років. На жаль, в Україні сьогодні ми не маємо чіткої статистики щодо даної патології. За даними МОЗ України зареєстровано 670 дітей хворих на муковісцидоз. За даними регіональних центрів, які займаються цією проблемою, кількість дорослих пацієнтів налічує понад 200 осіб. В Харкові та області на обліку знаходиться 29 дорослих пацієнтів із муковісцидозом: віком до 20 років – 5 осіб, 20-29 років – 15 осіб, 30-38 років – 9 осіб. Патологію бронхо-легеневої системи середнього та важкого ступеня мають 16 пацієнтів, серед яких близько 50% є інфікованими *P. aeruginosa*.

І якщо в більшості регіонів допомога хворим дитячого віку здійснюється в спеціалізованих центрах, то досягаючи 18-річчя, такі пацієнти залишаються без належної уваги. Ці хворі змушені звертатися за медичною допомогою в різні медичні установи, фахівці яких не володіють достатнім рівнем знань і досвіду з ведення такої категорії хворих.

Не дивлячись на поліорганне ураження, найбільш значущим в оцінці важкості стану пацієнта, у визначенні прогнозу для життя є бронхо-легенева патологія, прогресування якої часто є причиною летального ісходу. Характерною особливістю для всіх пацієнтів є гіперпродукція аномально в'язкого секрету в бронхіальному дереві, що призводить до закупорки просвіту бронхів, активації та підтримки запального процесу, який також пов'язаний з дисфункцією трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу в нейтрофілах і макрофагах. Таким чином, вже на першому році життя таких пацієнтів виникають сприятливі умови для колонізації бронхіального дерева різними патогенними мікроорганізмами. Надалі хронічна інфекція стає одним з ключових чинників, що ведуть до прогресування бронхо-легеневої патології яка є однією з основних причин смертності пацієнтів.

З огляду на все перераховане вище, обговорення тактики ведення дорослих пацієнтів з ураженням органів дихальної системи при муковісцидозі є вкрай актуальним.

Стратегія лікування патології дихальної системи у пацієнтів з муковісцидозом має ряд відмінних рис. Основними цілями терапевтичного втручання є ерадикація мікробного агенту і поліпшення бронхо-альвеолярного лаважу. З цією метою в план лікування включають:

1. Антибактеріальні препарати в різних режимах введення (оральний, інгаляційний, парентеральний)
2. Муколітичні засоби
3. Бронходилататори
4. Протизапальні препарати

Однак грамотна фармакотерапія - це тільки один із засобів впливу на патологічний процес в дихальній системі. І вона може виявитися малоефективною без використання фізіотерапевтичних заходів (кінезіотерапії) для стимуляції відходження мокроти. У дитячому віці контроль за виконанням повного комплексу заходів лежить на батьках. Дорослого ж пацієнта необхідно додатково мотивувати і контролювати, оскільки часто такі пацієнти мають ряд психоемоційних особливостей, прагнення вийти з-під «зайвого» батьківського піклування.

**Антибактеріальні препарати.** Використання АБ при муковісцидозі має ряд характерних особливостей. На сьогоднішній день немає абсолютно чіткого уявлення про тривалість і частоту курсів антибактеріальної терапії. Однак, згідно з літературними даними, є певна тенденція до більш раннього (при появі перших ознак загострення бронхо-легеневого процесу) призначення антибіотиків і більш тривалого їх застосування, а також їх застосування з профілактичною метою. Вибір препарату безпосередньо залежить від виділеного мікробного агенту або їх поєднання, тяжкості загострень, їх частоти.

Спектр мікроорганізмів, що виявляються в дихальних шляхах пацієнтів з МВ, виявився значно ширше, ніж вважали раніше [11]. З використанням сучасної техніки стало можливим визначення мікроорганізмів, що не виявляли раніше, особливо мікроаерофільних і анаеробних бактерій [6]. Ступінь патогенності



цих бактерій і їх складні взаємодії з іншими бактеріями в дихальних шляхах досі ще не повністю досліджені. У деяких дослідженнях показано, що відсутність мікробного різноманітності в дихальних шляхах корелює з більш важким перебігом хвороби, і може бути частково обумовлено застосуванням антибіотику терапії [2].

Серед інфекційних агентів, які мають ключове значення при МВ виділяють *S. aureus*, *P. aeruginosa*. В зв'язку з хронічною персистенцією процесу ці мікроорганізми мають свій фенотип - спостерігається поява мукоїдних або малих колоніальних варіацій. *Staphylococcus aureus* є провідним мікробним агентом, який висівають з бронхіального секрету хворих МВ перших років життя. *P. aeruginosa* найбільш часто виділяється у хворих всіх вікових груп, але дорослі пацієнти значно частіше мають даний патоген. За епідеміологічними даними Організації муковісцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation), що базується на обстеженні 20000 пацієнтів з МВ, 28,9% пацієнтів у віковій групі 2-5 років і 81,3% у віковій групі 26-30 років інфіковані *P. aeruginosa* [3]. Крім того останнім часом часто виділяють бактерії видів *B. ceratia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter species*, нетуберкульозні мікобактерії.

Вибір антибактеріального препарату залежить від мети призначення (профілактика або лікування загострення) і спектра мікроорганізмів, що підтримують запальний процес в бронхах. Доцільність профілактичного призначення антибіотиків при інфікуванні *S. aureus* досі активно обговорюється. Поряд зі зниженням частоти висіву стафілокока і зменшенням числа госпіталізацій, дана тактика не приводила до довгострокового поліпшення функції легень і сприяла збільшенню частоти випадків інфікування *P. aeruginosa*.

При наявності персистуючої інфекції *S. aureus* рекомендовано використовувати безперервний або переривчастий режим антистафілококових антибіотиків (диклоксацилін, цефалексин, амоксицилін/клавуланат, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, кліндаміцин). Лікування вибору для метицилін-резистентних штамів *S. aureus* являє собою ванкоміцин; альтернативні методи лікування включають кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол і хінолони для осіб, які не переносять ванкоміцин, якщо тестування чутливості вказує на їх активність. Деякі штами, стійкі до метициліну *S. aureus*, тепер демонструють резистентність до глікопептидів, таких як ванкоміцин, і в цій постановці оксазолідинон, такий як лінезолід, може бути ефективним [8]

При інфікуванні *P. aeruginosa* спеціалісти різних країн висловлюють згоду щодо лікувальної тактики та рекомендують призначення протимікробних препаратів у наступних випадках: при загостренні бронхо-легеневого процесу; профілактично у хворих без ознак загострення при перших висівах з мокротиння *P. aeruginosa* з метою попередження розвитку хронічної синьогнійної інфекції, а також хворим з хронічною синьогнійною інфекцією з метою попередження прогресування бронхо-легеневого процесу [1].

З метою ерадикації гострої інфекції *P. aeruginosa* рекомендовано використовувати декілька варіантів режимів лікування, а саме небулайзерну терапію протягом 28 днів розчину тобраміцину для інгаляції і до 3 місяців комбінації

розбавленого колістиметату та перорального ципрофлоксацину [4]. Крім того, результати використання інгаляційних аміноглікозидів були обнадійливими і продемонстрували поліпшену функцію легень та/або зниження рівня госпіталізації [8]. При не ефективності ерадикаційної терапії рекомендована ін'єкційна антибіотикотерапія (протягом більш ніж 14 діб) хронічної інфекції з використанням фтохінолонів та аміноглікозидів [8, 10] в комбінації з нейбулайзерною антибіотикотерапією (тобраміцин, азтреонам, колістиметат) протягом 28 днів чергуючись з перервою на 28 днів [4]. Поряд з цим рекомендована підтримуюча антибіотикотерапія з використанням макролідів (еритроміцин, кларитроміцин і азитроміцин), яка покращує функцію легень і знижує терміни легеневих загострень у хронічно-інфікованих пацієнтів.

**Муколітичні засоби.** Поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету при муковісцидозі така ж важлива задача, як і боротьба з інфекцією. Лікування проводиться постійно. Найкращу доказову базу має такий фермент як дорназа альфа, який рекомендований до щоденного прийому шляхом інгаляцій. Крім того використовуються різні класи муколітичних препаратів: група тіолів (5% унітіол, 20% ацетилцистеїн), стимулятори вироблення легеневого сурфактанта (мукосольван, лазолван та ін.) та мукорегулятори (карбоцистеїн). Широко застосовується і розчин NaCl у різній концентрації (0,9% - 3% - 7% - 9% NaCl). При використанні будь-яких лікарських засобів за допомогою небулайзера слід чітко виконувати інструкції щодо техніки інгаляції, а так само для профілактики бронхоспазму під час процедури можна використовувати бронходилататори. Дуже важливим моментом, що забезпечує успіх терапії є підключення методів кінезіотерапії для найбільш ефективного звільнення бронхів від розрідженого секрету.

**Бронходилататори.** Бронходилататори відомі своєю здатністю посилювати мукоциліарний кліренс і, таким чином, потенційно можуть бути корисними для пацієнтів з МВ, навіть якщо немає зворотньої обструкції дихальних шляхів. Дійсно, користь для тривалого застосування бронхолітиків у пацієнтів з МВ була продемонстрована з зворотньою обструкцією або без неї. Проте, бронходилатація теоретично може погіршити динамічний колапс дихальних шляхів через зменшення тону м'язів дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з тяжкою бронхоектазією [9]. Саме тому, не існує чітких рекомендацій щодо використання бронходилататорів у хворих на МВ. Відповідно до літературних даних можливе застосування інгаляційних  $\beta$ -агоністів, холінолітиків та глюкокортикостероїдів, у вигляді моно- або комбінованої терапії.

**Протизапальні препарати.** Наявність тривалого запального процесу в легенях розглядається як один з потужних факторів, що ведуть до втрати легеневої функції. Використання кортикостероїдів (системне та інгаляційне) не є виправданим зважаючи на велику кількість побічних ефектів. Нестероїдні протизапальні засоби мають подібні ефекти і більш високий індекс безпеки. Найбільшу доказову базу має ібупрофен при призначенні тривалими курсами в високих дозах у дітей і підлітків.

Паралельно до зростання кількості дорослих пацієнтів зростає складність їх лікування. Добре відомі такі ускладнення, як наприклад, МВ – асоційований діабет, масивне кровохаркання, пневмоторакс, які частіше зустрічаються у дорослих пацієнтів. Лікування інфекцій, що викликані мультирезистентними мікроорганізмами, ускладнюється частими побічними реакціями на препарати (у тому числі нирковою недостатністю), проявами токсичності (ототоксичний ефект аміноглікозидів) [5, 7]. Крім того часто стають на перешкоді проблеми, що пов'язані з судинним доступом. Хронічне системне запалення призводить до серцево-судинних ускладнень.

### Висновки

Відповідно до даних робочої групи Європейського респіраторного товариства та Європейського товариства кістозного фіброзу кількість дорослих хворих на муковісцидоз збільшиться на 50% до 2025 року. Введення обов'язкового неонатального скринінгу та постійне вдосконалювання медичної допомоги таким пацієнтам в Україні сприяють збільшенню кількості хворих на муковісцидоз дитячого та дорослого віку. Саме тому, підготовка фахівців, зокрема пульмонологів, щодо тактики ведення бронхо-легеневої патології у дорослих хворих на муковісцидоз та всебічне вивчення особливостей фармакотерапії муковісцидозу є вкрай важливою клінічною проблемою.

### Література

1. Ленарт Т.В., Антибактериальная терапия муковисцидоза у детей / Т.В. Ленарт / Газета «Новости медицины и фармации»: Антимикробная и противовирусная терапия (236). – 2008 (тематический номер). – URL: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/4823](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/4823)
2. Chmiel J.F. Antibiotic and Anti-Inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis / J.F. Chmiel, M.W. Konstan, J.S. Elborn / Cold Spring Harb Perspect Med. – 2013. – Vol. 3(10). – p. a009779.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2011. Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
4. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / Castellani C. et al. / Journal of Cystic Fibrosis 17 – 2018. – p.153–178
5. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis / Roehmel J.F., Schwarz C., Mehl A. et al. // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol.13. – p.205–211.
6. Lipuma J.J. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis / J.J. Lipuma // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23. – p. 299–323
7. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis / Plant B.J., Goss C.H., Plant W.D., et al. // Lancet Respir. Med. – 2013. – Vol.1. – p.164–174
8. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis / Ronald L. Gibson, Jane L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. –Vol.168. – p.918 – 951.

9. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: Common, but not associated with characteristics of asthma / Levine H. et al. / *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2016. – Vol.15. – p.652–659
10. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis /G. Ryan, M. Singh, K. Dwan // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol.3. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2>.
11. Use of culture and molecular analysis to determine the effect of antibiotic treatment on microbial community diversity and abundance during exacerbation in patients with cystic fibrosis / Tunney M.M., Klem E.R., Fodor A.A. et al. // *Thorax*. – 2011. –Vol. 66(7). – p.579-84.

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ПАЦІЄНТІВ

Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Авдєєва О.В.,  
Трифоновна Н.С., Піонова О.М.

Харківський національний медичний університет, м.Харків, Україна

«На жаль, товсті вміють краще на  
цьому світові обробляти справи свої,  
аніж тонкіші за них»

Н.В. Гоголь «Мертві душі», I, 1

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) в сучасному світі є вагомою проблемою в системі охорони здоров'я. Це пов'язано зі значною розповсюдженістю захворювання, швидкою інвалідизацією та високою смертністю хворих.

Останніми роками майже всі дослідження патогенезу ХОЗЛ висвітлюють його екстрапульмональні прояви, такі як метаболічні порушення, остеопороз [2]. Також все більше уваги приділяється коморбідним станам на тлі ХОЗЛ, де виявляються значно виражені ефекти ендотеліального ушкодження: ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, цукровому діабету, ожирінню [6].

Натепер є актуальним виділення окремих фенотипів та субфенотипів ХОЗЛ, окрім давно відомих емфізематозного та бронхітичного [10]. Так, фенотип ХОЗЛ з ушкодженням нирок дозволяє більш точно спрогнозувати перебіг хвороби та надає можливість корекції терапії відповідно до показників швидкості клубочкової фільтрації. Однак найбільш відомим та дослідженим вважається субфенотип ХОЗЛ з ожирінням. За даними літератури [8, 12]. Поєднання ХОЗЛ та ожиріння є досить частою клінічною ситуацією; доведено достовірне переважання ожиріння серед пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні зі загальною популяцією хворих. За даними K.V.N.Lam et al., тільки ожиріння без метаболічного синдрому має достовірний зв'язок зі ступенем бронхообструкції. [11].

Але існують дослідження [5], що не тільки ставлять під сумнів значну важкість перебігу такого фенотипу як ХОЗЛ з ожирінням, але і навпаки доводять, що знижена маса тіла пацієнта є предиктором більш важкого перебігу і несприятливого прогнозу для цієї групи пацієнтів.

Тобто, визначення фенотипів ХОЗЛ в залежності від індексу маси тіла є цілком обґрунтованим і актуальним.

Метою роботи було вивчення важкості перебігу ХОЗЛ в залежності від показників індексу маси тіла.

### **Задачі дослідження:**

1. Вивчити динаміку клінічних і функціональних показників на тлі лікування загострення ХОЗЛ

2. Вивчити індекс BODE на початку та наприкінці лікування пацієнта

### 3. Вивчити взаємовідношення індекса BODE до клініко-функціональних параметрів загострення ХОЗЛ

**Матеріали та методи:** Було обстежено 43 хворих на ХОЗЛ, що знаходились на лікуванні у пульмо-алергологічному відділенні з імунологічними та терапевтичними ліжками КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», з них 19 жінок (середній вік  $64,42 \pm 4,71$  роки) та 24 чоловіка (середній вік  $60,87 \pm 3,35$  років). Діагноз ХОЗЛ було встановлено згідно критеріїв GOLD 2014 [9] та наказів МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. і № 555 від 27.06.2013 р. [3,4]. Діагноз ІХС було встановлено 35 хворим (81,39% від усіх хворих). ГХ було виявлено у 60,46% хворих (26 пацієнтів).

Усі хворі були розподілені на 3 групи: 1 групу склали пацієнти з ХОЗЛ та сполученні з ішемічною хворобою серця (ІХС) та гіпертонічною хворобою (ГХ) – 23 хворих (середній вік  $64,13 \pm 2,7$  років), до другої групи ввійшли пацієнти з ХОЗЛ та ІХС (10 хворих, середній вік  $62,1 \pm 1,7$  роки), до третьої групи (контролю) були включені пацієнти з ізольованим ХОЗЛ (7 хворих, середній вік  $43,86 \pm 2,1$  рік).

Усім пацієнтам були проведені рентгенографія ОГК, спірометрія до та після лікування, пульсоксиметрія, анкетування за шкалами мМДР і ТОХ, тест 6-ти хвилинної ходьби, визначення антропометричних показників за стандартними методиками, розрахунок індексу BODE.

Розрахунок індексу BODE проводився за відповідною шкалою [7].

Таблиця 1

Бали	0	1	2	3
ОФВ1, %	$\geq 65$	50-64	36-49	$\leq 35$
Тест 6хв, м	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$
мМДР, бали	0-1	2	3	4
ІМТ	$> 21$	$< 21$		

Не дивлячись на численні дослідження, які доводять негативний вплив підвищеної маси тіла на перебіг ХОЗЛ, ми виявили, що переважна більшість хворих на ХОЗЛ мають нормальну або знижену масу тіла (менше за 24,99) - 32 хворих (55,8%), підвищена вага спостерігалась у 6 хворих – 16,27%, ожиріння 1 та 2 ступеню зустрічалось майже з однаковою частотою – 13,9% та 11,6% відповідно, ожиріння 3 ступеню відмічалось у 1 пацієнта – 2,43%.

Лікування проводилось згідно сучасних рекомендацій [1,9].

#### Статистичні методи дослідження.

Характер розподілу якісних ознак, оцінювався як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov та Lilliefors test for normality) та Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test). Оскільки проведена оцінка показників визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у розрахунках використовувалися непараметричні статистичні методи.

Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності ознаки визначали медіану (Me) та міжквартильний інтервал з наведенням значень нижчого, 25 % квартилю (LQ) та верхнього, 75 % квартилю (UQ), результат надавали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей якісних показників в групах визначали за допомогою U-тесту Мана-Уїтні (Mann-Whitney). Для порівняння трьох та більше показників використовували Н-критерій Краскела-Уоліса (Kruskal-Wallis test) та множинне порівняння середніх (Multiple comparisons of mean ranks). Якісні показники описували в абсолютних та відносних (процентних) величинах. Порівняння двох груп за якісними ознаками проводилося за допомогою кутового перетворення Фішера (Fisher) із визначенням рангової кореляції за Спірменом (Spearman) та розрахунком коефіцієнта R. Порогова величина рівня значимості була прийнята 0,05 ( $p=0,05$ ). Для проведення вищезазначених розрахунків було використано наступне програмне забезпечення: Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 8.0 для Windows.

**Результати дослідження:** Всього було обстежено 43 пацієнта з діагнозом хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), серед них чоловіків – 55,8% ( $n=24$ ) та жінок – 44,2% ( $n=19$ ). Середній вік склав 61,0 [54,0; 68,0] років; у чоловіків – 57,0 [50,5; 64,5] років та у жінок — 65,0 [59,0; 71,0] років, що було достовірно більшим, ніж у групі чоловіків ( $p=0,02$ ).

Тривалість ХОЗЛ у двох групах достовірно не відрізнялась ( $p=0,75$ ) та склала у загальній виборці 9,0 [5,0; 15,0] років.

При тому, ХОЗЛ групи А не визначено в жодного пацієнта, групи В — 27,9 % ( $n=12$ ), С – 48,8 % ( $n=21$ ) (достовірно більше, ніж у групах В та D  $\varphi_{\text{крит}}=2,01$  та 2,5 відповідно) та D — 23,2 % ( $n=10$ ). У чоловіків превалювала група С — 50,0 % (12 випадків), D — 33,3 % (8 випадків), В — 16,7 % (4 випадки), що було достовірно меншим, ніж кількість пацієнтів із групою С ( $p<0,01$ ,  $\varphi_{\text{крит}}=2,28$ ). У жінок відмічався наступний розподіл частоти груп ХОЗЛ: D —  $n=2$ ; 10,5 %; С —  $n=9$  (47,4 %) (достовірно ( $p<0,01$ ) більше, ніж групи пацієнтів групи D,  $\varphi_{\text{крит}}=2,64$ ); В —  $n=8$  (42,1 %) (достовірно ( $p<0,01$ ) більше, ніж пацієнтів групи D,  $\varphi_{\text{крит}}=2,31$ ).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за групою ХОЗЛ відповідно статі

Група ХОЗЛ за класифікацією GOLD	Чоловіки		Жінки		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
А	-	-	-	-	-	-
В	4	16,6	8	42,1 <sup>2,*</sup>	12	27,9
С	12	50,0 <sup>2</sup>	9	47,4 <sup>2</sup>	21	48,8 <sup>1,2</sup>
Д	8	33,3 <sup>*</sup>	2	10,5	10	23,3
<b>Всього</b>	<b>24</b>	<b>100,0</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>
Примітка:	<sup>1</sup> — відмінності достовірні у порівнянні із групою В, при $p<0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінності достовірні у порівнянні із групою D при $p<0,01$ ; * — відмінності достовірні у порівнянні із групою В чоловіків при $p<0,05$ ;					

При порівнянні групи ХОЗЛ за статтю було відмічено достовірне ( $p < 0,05$ ) превалювання групи В серед жінок ( $\phi_{\text{крит}}=2,31$ ) та групи D серед чоловіків ( $\phi_{\text{крит}}=1,857$ ). Поряд із цим було визначено достовірну більшу ЧСС серед пацієнтів чоловіків із ХОЗЛ групи С, ніж жінок із ХОЗЛ тієї ж групи ( $p=0,04$ ).

ІМТ у загальній виборці склав 22,0 [18,7; 31,6] кг/м<sup>2</sup>. У жінок цей показник склав 28,0 [19,0; 35,4] кг/м<sup>2</sup>; у чоловіків — 20,1 [18,5; 24,85] кг/м<sup>2</sup>.

Індекс BODE до та після лікування у загальній виборці склав відповідно 4,0 [3,0; 6,0] та 2,0 [1,0; 4,0] бали; у чоловіків — 5,0 [3,0; 7,0] та 3,0 [2,0; 5,0]; у жінок — 3,0 [2,0; 4,0] та 2,0 [1,0; 2,0] відповідно.

ІМТ у загальній виборці достовірно переважав серед жінок ( $p=0,03$ ), проте показник BODE до та після лікування достовірно превалював серед чоловіків ( $p=0,04$  та  $p=0,005$  відповідно). ІМТ був більшим серед жінок у групі пацієнтів із ХОЗЛ групи С ( $p=0,04$ ), індекс BODE після лікування — серед чоловіків ( $p=0,02$ ). В інших групах достовірних відмінностей не визначено, що може бути спричинено недостатньою потужністю дослідження.

Частота загострень склала 2,0 [1,0; 3,0] рази. У загальній виборці частота дихальних рухів до та після лікування склала 24,0 [20,0; 26,0] та 18,0 [18,0; 20,0]; при тому серед чоловіків дані показники відповідно склали 24,0 [21,0; 26,0] та 19,0 [18,0; 20,0]; серед жінок — склала 24,0 [20,0; 26,0] та 18,0 [18,0; 20,0]. Достовірних відмінностей між групами визначено не було.

Таблиця 3

**Достовірність відмінностей у групах ХОЗЛ за GOLD у загальній виборці**

Показник	Групи за GOLD	Значення p		
		В	С	D
Показник ОФВ <sub>1</sub> до лікування	В		0,01*	0,0001*
	С	0,01*		0,08
	D	0,0001*	0,08	
Показник ОФВ <sub>1</sub> після лікування	В		0,006*	0,0005*
	С	0,006*		0,18
	D	0,0005*	0,18	
Показник ФЖЕЛ до лікування	В		0,88	0,008*
	С	0,88		0,05*
	D	0,008*	0,05*	
Показник ФЖЕЛ після лікування	В		0,46	0,01*
	С	0,46		0,17
	D	0,01*	0,17	
Індекс Тіфно до лікування	В		0,01*	0,18
	С	0,01*		1,0
	D	0,18	1,0	
BODE до лікування	В		0,19	0,0002*
	С	0,19		0,02*
	D	0,0002*	0,02*	
BODE2	В		1,0	0,001*
	С	1,0		0,007*
	D	0,001*	0,007*	



У таблиці наведені показники достовірної різниці між показниками функції зовнішнього дихання та індексу BODE відносно різних груп ХОЗЛ за класифікацією GOLD у загальній вибірці пацієнтів. Найбільш достовірні відмінності спостерігаються між пацієнтами груп В та D.

Таблиця 4

**Кореляційні зв'язки між показниками індексу BODE до та після лікування**

Групи порівняння	Коефіцієнт кореляції R	p
BODE після лікування та Частота загострень	0,32	0,03
BODE після лікування та ЧДД до лікування	0,31	0,04
BODE після лікування та ЧДД після лікування	0,41	0,005
BODE після лікування та ЧСС до лікування	0,38	0,01
BODE після лікування та ЧСС після лікування	0,35	0,01
BODE після лікування та ОФВ до лікування	-0,73	0,0001
BODE після лікування та ОФВ після лікування	-0,76	0,0001
BODE після лікування та ФЖЕЛ до лікування	-0,56	0,0001
BODE після лікування та ФЖЕЛ після лікування	-0,55	0,0001
BODE до лікування та Частота загострень	0,34	0,02
BODE до лікування та ЧДД після лікування	0,31	0,04
BODE до лікування та ОФВ до лікування	-0,85	0,0001
BODE до лікування та ОФВ після лікування	-0,81	0,0001
BODE до лікування та ФЖЕЛ до лікування	-0,57	0,0001
BODE до лікування та ФЖЕЛ після лікування	-0,54	0,0001
BODE до лікування та Індекс Тіфно до лікування	-0,37	0,01
BODE до лікування та Індекс Тіфно після лікування	-0,31	0,04

Згідно отриманих даних відносно кореляційних зав'язків між індексом BODE та показниками ФВД, частотою загострень ХОЗЛ, ЧСС та ЧДД визначено:

Пряма середньої сили кореляція між BODE до лікування та частотою загострень та ЧДД після лікування

Сильна зворотна кореляція між BODE до лікування та показником ОФВ та ФЖЕЛ.

Середня зворотна кореляція між BODE до лікування та індексом Тіфно.

Пряма середньої сили кореляція між BODE після лікування та Частота загострень, ЧДД до та після лікування, ЧСС до та після лікування.

Зворотна сильна кореляція між BODE після лікування та ОФВ до та після лікування, ФЖЕЛ до та після лікування.

Аналіз кореляційних зав'язків ІМТ не визначив достовірних показників із жодним з проаналізованим показником.

Не визначено жодних кореляційних зав'язків серед чоловіків із ХОЗЛ групи В.

Серед чоловіків із ХОЗЛ групи С визначено достовірну сильну зворотню кореляцію між ІМТ та показником ОФВ до та після лікування ( $r=-0,6$ ;  $r=-0,66$  відповідно,  $p<0,03$ ) та індексом Тіфно до та після лікування ( $r=-0,71$ ;  $r=-0,7$  відповідно,  $p<0,009$ ). Кореляція між індексом BODE до лікування та ІМТ ( $r=0,54$ ) не досягла порогового значення ( $p=0,06$ ), проте наявна тенденція, яку доцільно дослідити на більш широкій виборці респондентів.

Серед чоловіків із ХОЗЛ групи D визначена достовірна сильна зворотна кореляція між індексом BODE після лікування та віком пацієнтів ( $r=-0,71$ ;  $p=0,04$ ) та систолічним АТ після лікування ( $r=-0,7$ ;  $p=0,05$ ); ОФВ після лікування ( $r=-0,74$ ;  $p=0,03$ ), індексом Тіфно до лікування ( $r=-0,85$ ;  $p=0,006$ ). Індекс BODE до лікування достовірно негативно сильно корелював також із віком ( $r=-0,78$ ;  $p=0,02$ ), індексом Тіфно до лікування ( $r=-0,82$ ;  $p=0,01$ ).

Серед пацієнтів-жінок із ХОЗЛ групи D не визначено кореляційних зав'язків з причини малої кількості досліджень —  $n=2$ .

Серед пацієнтів-жінок із ХОЗЛ групи С визначена зворотна сильна кореляція між BODE після лікування із ОФВ до та після лікування ( $r=-0,92$ ;  $p=0,0003$ ;  $r=-0,73$ ;  $p=0,02$  відповідно) та BODE до лікування та ОФВ до та після лікування ( $r=-0,89$ ;  $p=0,001$ ;  $r=-0,89$ ;  $p=0,0009$  відповідно).

Серед пацієнтів-жінок із ХОЗЛ групи В визначена сильна зворотна кореляція між ІМТ та індексом Тіфно після лікування ( $r=-0,64$ ;  $p=0,08$ ) та пряма сильна кореляція між ІМТ та ЧДД після лікування ( $r=0,65$ ;  $p=0,07$ ). Ці дані знаходяться на пороговому рівні достовірності та близькі до встановленого значення, чого можна досягти збільшенням потужності дослідження. Також була визначена зворотна сильна кореляція між BODE до лікування та ОФВ до та після лікування ( $r=-0,86$ ;  $p=0,005$ ;  $r=-0,91$ ;  $p=0,001$  відповідно).

#### Висновки

1. Вплив на показник індексу BODE відрізняється за статтю та складовими. Було визначено, що серед жінок був визначений достовірно більший ІМТ, хоча показник індексу BODE був достовірно більший серед чоловіків.

2. Переважна більшість достовірних відмінностей між показниками ФВД та індексу BODE до та після лікування визначається серед пацієнтів із ХОЗЛ груп В та D.

3. Виявлена пряма середньої сили кореляція між BODE до лікування та частотою загострень дозволяє використовувати цей показник у прогнозуванні перебігу ХОЗЛ та визначення ступеня важкості хвороби.

4. Зворотна сильна кореляція між BODE до лікування та ОФВ до та після лікування доводить, що можливо покращити прогноз при ХОЗЛ за умов адекватно підібраної терапії та може бути використаний в якості індексу ефективності лікування загострень.

## Література

1. Айсанов З. Р. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике // Айсанов З. Р., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Пульмонология. 2014; 5: С. 101–108
2. Винниченко, Л.Б. Особливості мінеральної щільності кісток у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень] / Л.Б. Винниченко, О.В. Каретник // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. – Суми : СумДУ, 2017. – С. 88-89.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19 березня 2007 року № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". 2007, 30 с
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації – Хронічне обструктивне захворювання легень». 2014, 104 с
5. Самулеева Ю.В. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования / Самулеева Ю.В., Задионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В.и др. // Пульмонология. 2014;(5). - С. 32-38
6. Кароли Н А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология. / Кароли Н А., Ребров А П. // Россия. – Саратов. Клиницист, Вып.№1, 2007. – С. 25-32
7. Bartolome R. Celli. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Bartolome R. Celli, M.D., Claudia G. Cote, M.D., Jose M. Marin et al. March 4, 2004 //N Engl J Med 2004; 350:1005-1012
8. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. Respir. Res. 2007; 8: 7
9. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2014. 93 p
10. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. Am. J .Respir. Crit. Care Med. 2010; p.182: 598–604
11. Lam K.B.H., Jordan R.E., Jiang C.Q. et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Eur. Respir. J. 2010; 35: 317–323
12. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese populationbased sample with chronic obstructive pulmonary disease. Can. Respir. J. 2012; 19: e18–e24

## **ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГРЕЦКОГО ОРЕХА**

Рахимова О.Р, Журабоева М.Д

Ташкентский Фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан

В настоящее время большое внимание уделяется в развитии фармацевтической промышленности в Республике Узбекистан, в частности фитопрепараты усиленно внедряются в практическое здравоохранение. Флора Узбекистана очень богата лекарственными растениями. В связи с этим важно расширять исследования, чтобы найти новые источники для производства лекарств на основе растительного сырья, которые доступны по цене и обеспечены достаточной сырьевой базой.

Одним из основных требований для создания новых лекарств, в том числе из растительного сырья, является требование к их безопасности. Во многих лекарственных растениях содержатся токсичные и сильнодействующие вещества и при небольшой передозировке изготовленных из них лекарств могут вызвать отравление или обострение заболевания. В связи с этим целесообразным является изыскание не только эффективных, но и малотоксичных препаратов из ЛРС. Среди таких растений большой интерес представляет орех грецкий.

Наличие больших запасов грецкого ореха в Узбекистане делает его перспективной для использования в фармацевтической промышленности. Поэтому, доклинические исследования сухого экстракта листьев грецкого ореха являются актуальными и важными.

Грецкий орех очень популярен в народной медицине. Еще со времен Гипократа его применяли в различных заболеваниях. Настои и отвары листьев применяют при лечении ран, язв, экземах, гнойной сыпи, псориазе, дерматите как ранозаживляющее, бактерицидное и противовоспалительное средство[5].

В китайской народной медицине листья грецкого ореха используют как средство противовоспалительное, противомикробное, вяжущее, противовирусное и тонизирующее[7].

Ранее нами было изучено химический состав листьев грецкого ореха. Результаты показали наличие смешанной группы дубильных веществ в листьях. Также методом реперколяции мы получили экстракт из ЛРС. После, мы выпарили жидкий экстракт под вакуумом, для получения сухого экстракта. Сухой экстракт представляет собой гигроскопический порошок, зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

Дубильными веществами называются растительные полифенольные соединения с варьирующей молекулярной массой от 500 до 3000, обладающие вяжущим вкусом. Дубильные вещества делятся на две большие группы: гидролизующие и конденсированные. Гидролизующие дубильные вещества, распадающиеся в условиях кислотного или энзиматического гидролиза на простейшие составные части, включают галлотанины, эллаготанины и несакхаридные эфиры карбоновых кислот. Конденсированные дубильные вещества, не распадающиеся под действием кислот, а образующие продукты конденсации - флоба-

фены, подразделяют на производные флаван-3-олов, флаван-3,4-диолов, окситильбенов[2].

Дубильные вещества широко применяются в медицине, они обладают вяжущим, противовоспалительным, бактерицидным и кровоостанавливающим действием. Эти действия основаны на способности дубильных веществ связываться с белками с образованием плотных альбуминатов. Кроме того, они способны образовывать осадки с алкалоидами, сердечными гликозидами, солями тяжелых металлов, что позволяет использовать их в качестве антидотов при отравлении этими веществами[2].

В данной статье представлены результаты фармакологического исследования по изучению острой токсичности и специфической активности сухого экстракта листьев грецкого ореха. Установлено отсутствие токсического действия и противовоспалительная активность в эксперименте.

**Материалы и методы:** острую токсичность сухого экстракта из листьев грецкого ореха, изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением LDS0 и класса токсичности [1,6].

**Вид и количество животных:** для эксперимента использовали белых беспородных мышей самцов и самок в количестве 18 голов, массой тела 19-21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. До и в период экспериментов мыши находились в виварии при температуре воздуха +20 - 22°C, влажности — не более 50%, объеме воздухообмена (вытяжка: приток) - 8:10, в световом режиме - день — ночь. Мышей размещали в стандартных пластиковых клетках и содержали на стандартном рационе.

**Проведение эксперимента:** для эксперимента по изучению острой токсичности сухого экстракта из листьев грецкого ореха, мышей разделили на 3 группы, сухой экстракт вводили следующим образом:

1 группа (6 мышей) - per os в дозе 10000 мг/кг (0,4 мл);

2 группа (6 мышей) - per os в дозе 15000 мг/кг (0,6мл);

3 группа (6 мышей) - per os в дозе 20000 мг/кг (0,8мл);

Далее за мышами всех групп наблюдали ежечасно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Со второго дня наблюдение вели ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, при этом вели наблюдение за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, реакцией на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частотой и глубиной дыхательных движений, ритмом сердечных сокращений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [3].

После завершения эксперимента определяли LD50 и класс токсичности сравниваемых препаратов [1,6].

Нарушение микроциркуляции и формирование отека относятся к основным признакам воспаления живой ткани. В формировании острой воспалительной реакции принимают участие многочисленные медиаторы и модуляторы воспаления[4].

Противовоспалительное действие сухого экстракта из листьев грецкого ореха изучали по методу «каррагениновый отёк лапы у крыс» [4] на 12 белых крысах, массой тела 180 — 200 г обоего пола. У крыс предварительно трижды измеряли объём лапки в норме. За исходный объём считали среднее значение из трёх измерений. Острую воспалительную реакцию (отёк) воспроизводили подкожным введением 0,1 мл 1% раствора каррагенина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 часа после индукции воспаления. Изменение объёма лапы измеряли с помощью плетизмометра — водяной камерой диаметром 24 мм с изогнутой отводящей трубкой.

Противовоспалительный эффект (ПВЭ) вычисляли по формуле:

$$\text{По ПВЭ} = 1 - (\text{По} : \text{Пк}) \times 100,$$

где:

По - прибавка объёма лапки в опытной группе,

Пк - прирост объёма лапки в контрольной группе.

Препарат вводили 7 дней внутрижелудочно. Для эксперимента крыс разделили на 2 группы по 6 голов в каждой. Препараты вводили следующим образом:

Группа - контрольная - внутрижелудочно вода очищенная + 0,1 мл 1% раствора каррагенина;

Группа - опытная - внутрижелудочно 200 мг/кг суспензию сухого экстракта листьев грецкого ореха +0,1 мл 1% раствора каррагенина.

**Результаты и их обсуждения:** При изучении острой токсичности препарата сухого экстракта из листьев грецкого ореха, были получены следующие данные:

1 группа (доза 10000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

2 группа (доза 15000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было (таблица №1).

3 группа (доза 20000 мг/кг] после введения у мышей наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30-40 минут. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы.

На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители оставались в норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышей не отставали в развитии. Гибели мышей не наблюдалось.

Определение острой токсичности сухого экстракта из листьев грецкого ореха

№ гр.жив-х	доза		путь введения	Результат
	мг/кг	мл		
1	10000	0,4	Per os	0/6
2	15000	0,6	Per os	0/6
3	20000	0,8	Per os	0/6
LD50	>20000			

Введение большей дозы не удалось поскольку согласно ГФ максимальное количество вводимой жидкости при внутрижелудочном введении белым мышам, массой 19-22г составляет 0,8 мл, а также из-за густоты полученной суспензии. В связи с этим, за LD50 предлагается принимать дозу > 20 000 мг/кг.

Согласно классификации токсичности веществ, препарат относится к VI классу - относительно безвредным [6].

Результаты, полученные при изучении противовоспалительной активности препарата сухого экстракта листьев грецкого ореха показали, что препарат в изученной дозе обладает достоверной противовоспалительной активностью (таблица № 2).

Сухой экстракт из листьев грецкого ореха при внутрижелудочном введении в дозе 200 мг/кг через 3 часа достоверно уменьшил отёк воспалённой лапки на 15,5 % по сравнению с контролем

Противовоспалительная активность сухого экстракта листьев грецкого ореха

Масса животного (г)	Доза препарата	Объём здоровой лапки, мл	Объём лапки после введения каррагинена, мл	Прирост лапки, мл	%
	мг/кг		3 ч	3 ч	
Контрольная группа					

187		1,0	1,5	0,5	
190		0,9	1,4	0,5	
195		1,0	1,5	0,5	
199	-	1,1	1,5	0,4	-
200		1,0	1,6	0,6	
185		0,9	1,4	0,5	
193±6,3		0,98 ± 0,07	1,48 ± 0,07	0,5± 0,06	
Сухой экстракт листьев грецкого ореха					
193		1,0	1,2	0,2	
200		1,1	1,3	0,2	
197		1,0	1,3	0,3	
189		0,9	1,1	0,2	
200	200	1,1	1,3	0,2	15,5
185		1,0	1,3	0,3	
194 ± 6,1		1,0 ± 0,07 P>0,05	1,25 ± 0,08 P<0,05	0,23±0,05 P<0,05	

### Выводы

Результаты проведенных фармакологических исследований сухого экстракта из листьев грецкого ореха показали, что сухой экстракт является нетоксичным и обладает противовоспалительным действием. Полученные данные делают сухой экстракт листьев грецкого ореха перспективным для разработки новой лекарственной формы из этого сырья.

### Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- 81-90с.
2. Исламбеков Ш.Ю., Каримджанов А.К., Мавлянов С.М. Растительные дубильные вещества // Химия природных соединений. 1990. №3. -293–307с.
3. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 41-54с.
4. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов. / В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 695 – 700с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейства Magnoliaceae – Limoniaceae. – Л.: Наука, 1984. – 460с.
6. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств Киев 2002. – 91с.
7. Шретер, А.И. Природное сырье китайской медицины: справочник (в 3 томах) / А.И. Шретер, Б.Г. Валентинов, Э.М. Наумова. –М.: Теревинв, 2004. – Т. 1. – 506с.



## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Романова И. С., Косик Д. Ю.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика  
Беларусь

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – собирательное понятие различных видов нарушения менструального цикла, характерных для пубертатного, репродуктивного и перименопаузального периодов жизни женщины [6, 12]. Под понятием «менструальный цикл» подразумевают ежемесячные кровяные выделения из половых путей. Нормальная кровопотеря в дни менструаций составляет в среднем 30-40 мл в течение 4 (+2) дней [3].

Аномальные маточные кровотечения являются основным симптомом многих гинекологических заболеваний. В то же время причины возникновения АМК бывают различны, в зависимости от возраста и сопутствующей генитальной патологии.

Согласно этиологии выделяют девять основных причин АМК: *polyp* (полип), *adenomyosis* (аденомиоз), *leiomyoma* (лейомиома), *malignancy* (малигнизация) и *hyperplasia* (гиперплазия); *coagulopathy* (коагулопатия), *ovulatory dysfunction* (овуляторная дисфункция), *endometrial* (эндометриальная), *iatrogenic* (ятрогенная), *not yet classified* (не классифицированная). Аббревиатура «PALM-COEIN» составлена из первых букв перечисленных причин. Первые четыре категории отражают органические или структурные изменения, другие возможные этиологические факторы включают неорганические причины АМК [5].

В классификации также выделяют острое, хроническое и межменструальное маточное кровотечение [10, 11]. Острое АМК – эпизод настолько обильного кровотечения, что предоставляет врачу достаточные основания для срочного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери. Основные компоненты тяжелого маточного кровотечения – физический, эмоциональный, социальный и материальный дискомфорт пациентки. При этом анемия не является обязательным критерием тяжелого маточного кровотечения.

Хроническое АМК – аномальное по объему, регулярности и (или) частоте, наблюдающееся в течение большинства из последних 6 мес (нерегулярные и длительные менструальные кровотечения). Хроническое аномальное маточное кровотечение, как правило, не требует незамедлительного врачебного вмешательства. Межменструальное маточное кровотечение встречается между четкими предсказуемыми сроками менструации.

Частота аномальных маточных кровотечений, по данным ряда авторов, в пубертатном периоде составляют 3,5-4,0%, в репродуктивном возрасте колеблется от 10 до 30%, а в перименопаузальном – до 70%. АМК занимают 2-е место среди госпитализаций женщин в гинекологические стационары и составляют 2/3 показаний производимых гистерэктоми и аблаций эндометрия [1].

АМК являются причиной значительного количества пропущенных рабочих дней и школьных занятий, оказывают негативное влияние на качество жиз-

ни женщины, ассоциированы со злостью, страхом, немотивированной тревогой и агрессией. Учитывая, что чаще АМК регистрируются в трудоспособном возрасте, стоит отметить и проблему экономических затрат, связанных с оказанием скорой или неотложной помощи, длительное пребывание женщины на больничном листе и др.

Целью исследования явилась оценка тактики ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями в различные возрастные периоды на госпитальном этапе лечения.

Задачи:

1. провести анализ фармакотерапии женщин с установленным клиническим диагнозом «Аномальное маточное кровотечение» (N93 по МКБ-10), госпитализированных в стационар;
2. установить отечественную и мировую практику назначения лекарственных средств пациенткам с АМК;
3. представить сравнительный анализ полученных при исследовании данных с утверждёнными подходами к лечению данного заболевания.

**Материалы и методы.** Исследование проведено методом сплошного ретроспективного мониторинга медицинской документации (форма №033/у-07 «Медицинская карта стационарного больного») 44 пациенток, госпитализированных в гинекологическое отделение в период с августа 2016 г. по ноябрь 2018 г. клинической базы кафедры клинической фармакологии ГУ «Белорусский государственный медицинский университет» с диагнозом «Аномальное маточное кровотечение» (N93 по МКБ-10). Использованы методы «выкопировки» данных, расчёт средних и относительных показателей. Определено соответствие тактики ведения пациенток с АМК Клиническому протоколу министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 19.02.2018 г. Полученные при анализе материалов данные накапливались и анализировались в базе данных, разработанной с применением программы Microsoft Office (Access 2010).

**Результаты и их обсуждение.** Проанализированы 44 «Медицинские карты стационарного больного» гинекологического отделения с диагнозом «Аномальное маточное кровотечение» (N93 по МКБ-10). Средний возраст всех пациенток, прошедших стационарное лечение в гинекологическом отделении,  $45 \pm 9$  лет. Большинство составили женщины репродуктивного периода (18-45 лет) - 18 (40,9%), перименопаузального (46-49 лет) - 13 (29,6%), менопаузального (50-51 год) - 4 (9,1%) и 9 (20,4%) женщин постменопаузального периода (старше 51 года). Средняя длительность пребывания в стационаре составила  $8 \pm 2,4$  дней.

Основные жалобы при поступлении в стационар были связаны с обильными кровяными выделениями из половых путей у пациенток репродуктивного и перименопаузального периодов (70,5% от общего числа госпитализируемых), у

женщин периода менопаузы и постменопаузального периода (29,5%) чаще отмечались нерегулярные длительные скудные кровяные выделения.

В структуре гинекологической патологии наиболее часто в репродуктивном и пременопаузальном периодах встречалась киста левого/правого яичников (22,6%), миома матки (25,8%); реже - ВЗОМТ (воспалительные заболевания органов малого таза) - 9,7% и эндометриоз (9,7%). В остальных возрастных группах (менопаузальный и постменопаузальный периоды) достоверно чаще отмечались киста левого/правого яичников и эндометриоз (23,1% и 15,4% соответственно), ВЗОМТ (23,1%).

Согласно Клиническому протоколу министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19.02.2018 г. «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» лечение АМК является многоэтапным процессом.

Первый этап направлен на остановку кровотечения путём хирургического или медикаментозного гемостаза. На данном этапе используются инъекционные формы этамзилата 2,0-4,0 мл внутривенно или внутримышечно; окситоцина 5 МЕ внутримышечно курсом не менее 5 дней. Выбор метода лечения определяется степенью анемизации, клиническими и этиологическими факторами, а также возрастом пациентки.

Второй этап предусматривает противорецидивную терапию АМК (корректирующая циклическая гормональная терапия), которая проводится в амбулаторных условиях [4].

Тактика зарубежных коллег (Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada, American College of Obstetricians and Gynaecologist) при ведении пациенток с АМК несколько отличается от отечественных рекомендаций. Первый этап терапии предусматривает проведение гормонального гемостаза (эстрогены, гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК)) [8, 9].

Условиями для назначения лекарственных средств являются умеренные кровяные выделения из половых путей, отсутствие признаков постгеморрагической анемии, исключение других причин маточного кровотечения. Также учитывается гистологическая структура эндометрия, возраст пациентки, сопутствующие метаболические нарушения, наличие экстрагенитальных и генитальных заболеваний. В случае если женщина не планирует беременность в ближайшие годы, то рекомендуют введение внутриматочной гормональной рилинговой системы с левоноргестрелом «Мирена» сроком на 5 лет.

Применение ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота), нестероидных противовоспалительных средств, ангиопротекторов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию, рассматривается как дополнительное [2, 7].

Среди 44 «Медицинских карт стационарного больного» в 20 (45,5%) случаях пациенткам было проведено отдельное диагностическое выскабливание (РДВ), РДВ с кульдоцентезом - в 10 (22,7%) случаях, РДВ с гистерорезектоскопией проведено 3 (6,8%) пациенткам, одной женщине (2,3%) была выполнена гистерорезектоскопия и одной (2,3%) - РДВ с кульдоцентезом и гистерорезектоскопией.

Гемостатическая терапия с использованием окситоцина 5 МЕ через 12 часов была назначена 28 (63,6%) пациенткам, при этом большинство из них составили женщины репродуктивного и пременопаузального периодов. Длительность назначения в среднем составила 4,8 дня. Назначение этамзилата 2,0-4,0 мл отмечено у 30 (68,2%) пациенток. Кратность назначения составила 1-2 раза в сутки, длительность лечения - 4,9 дня. К тому же, у двух пациенток отмечено снижение дозы этамзилата с 4,0 мл до 2,0 мл после двух дней внутривенного введения лекарственного средства.

Одним из пунктов Клинического протокола №17 от 19.02.2018 г. является коррекция постгеморрагической анемии (по показаниям). У 4 (9,1%) из 44 женщин, госпитализируемых в гинекологическое отделение, отмечалось снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л. При этом 2 пациентки по назначению врача принимали препараты железа («Феррум лек» 2,0 мл внутримышечно; «Ферронал» 2 таблетки перорально), одной - приём железосодержащих лекарственных средств был рекомендован при выписке без уточнения наименования лекарственного препарата. Кроме того, 2 женщинам была назначена фолиевая кислота 1,0 мг перорально в течение 8 дней.

Второй этап: корригирующая циклическая гормональная терапия, предусматривает преемственность в работе врача акушера-гинеколога стационара и женской консультации. Для гормонального гемостаза применяют КОК с содержанием этинилэстрадиола (0,03 мг) и прогестагена. В первый день назначают по 1 таблетке 3-4 раза в день в зависимости от интенсивности кровотечения, затем снижают дозу по 1 таблетке в 3 дня до 1 таблетки в сутки, после чего продолжают применение КОК до 21 дня и более.

Среди 44 пациенток, госпитализированных в гинекологическое отделение, противоречивая гормональная терапия при выписке была рекомендована лишь 5 (11,4%) женщинам. Одна из них находилась в периоде пременопаузы, остальные репродуктивного возраста. В каждом из случаев лекарственный препарат назначался от 3 до 6 месяцев согласно схеме. Были рекомендованы: «Визанна» (диеногест), «Клайра» (диеногест + эстрадиола валерат), «Новинет» (этинилэстрадиол + дезогестрел), «Белара» (хлормадион + этинилэстрадиол), ВМС «Мирена» (левоноргестрел).

### Выводы

1. Тактика ведения пациенток с установленным клиническим диагнозом «Аномальное маточное кровотечение» (N93 по МКБ-10) соответствует Клиническому протоколу министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 19.02.2018 г.;

2. На первом этапе остановки кровотечения используются утеротонические препараты (окситоцин 5 МЕ через 12 часов внутримышечно), негормональная гемостатическая терапия (этамзилат 2,0-4,0 мл 1-2 раза в сутки

внутривенно/внутримышечно), противанемическая терапия представляет назначение препаратов трёхвалентного железа, железа глюконата;

3. Корректирующая циклическая гормональная терапия назначается в малом проценте случаев (11,4%): синтетические гестагены, микро- и низкодозированные однофазные комбинированные оральные контрацептивы, а также двухфазные КОК;

4. Зарубежная практика ведения женщин с АМК отличается от отечественной. Планируется проведение фармакоэкономического анализа различных подходов к ведению пациенток с АМК (анализ «стоимость болезни») с учетом отечественных и международных рекомендаций.

#### Литература

1. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения / Ю. Ю. Табакман, А. Г. Солопова, А. Х. Биштави и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2016. - №1. - С. 123-128.

2. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2013. - 704 с.

3. Зайдиева, Я. З. Дисфункциональные маточные кровотечения в возрастном аспекте / Я. З. Зайдиева // Медицинский совет. – 2012. – №3. – С. 78-83.

4. Клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 19.02.2018 г. - Минск: Республика Беларусь, 2018. - 202 с.

5. Особенности ведения женщин различных возрастных групп с аномальными маточными кровотечениями / А. Р. Тен, Т. А. Обоскалова, И. В. Лаврентьев и др. // Пермский медицинский журнал. - 2016. - №5. - С. 32-37.

6. Подзолкова, Н. М., Даньшина, В. А. Нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде / Н. М. Подзолкова, В. А. Даньшина // Медицинский совет. – 2014. – №9. – С. 44-49.

7. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Heavy menstrual bleeding clinical care standard. Sydney: ACSQHC; 2017.

8. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Committee Opinion No. 557. American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gynaecol 2013; 121:891 - 6.

9. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35:473 - 9.

10. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion. «Menstruation in Girls and Adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign». ACOG. Retrieved 2013–02–02.

11. Munro M.G., Critchley H.O.D., Broder M.S., Frasere I.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113: 3–13.
12. Roy Nath S., Bhattacharya S. Benefits and risk of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Safety.* 2004; 27: 75–90.

## **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ДЕПРЕСІЇ**

Савохіна М.В.,<sup>1</sup> Молочна С.Є.,<sup>2</sup> Качанова О.А.,<sup>2</sup> Хижняк В.М.<sup>3</sup>

Національний фармацевтичний університет, Харків<sup>1</sup>

КНП «Міська студентська лікарня» Харківської міськради<sup>2</sup>

КНП «Міська дитяча поліклініка №23» Харківської міськради<sup>3</sup>

Депресія – стан, що характеризується поєднанням пригніченого настрою, зниженням психічної та рухової активності з вегетативними реакціями.

За даними літератури, поширеність депресивних розладів у країнах Європи і США нині становить близько 5-10%.

В Україні поширеність депресивних розладів протягом 5 років зросла з 65,37 до 73,6 осіб на 100 тис. населення. У загальній медичній практиці частота депресій сягає 22-33%.

Депресивні розлади є однією з основних причин непрацездатності. Від 45 до 60% випадків самогубств відбувається в депресивному стані. Захворювання частіше розпочинається у віці від 20 до 30 років. Жінки хворіють на депресію вдвічі частіше, ніж чоловіки (відповідно 20-26% та 8-12%) [1].

Депресія – більше, ніж поганий настрій, це складний розлад із широким спектром симптомів [2. 5. 6. 9].

Депресія проявляється комбінацією симптомів на перетині емоційних, фізичних і когнітивних доменів, масштабно впливаючи на повсякденне функціонування пацієнтів [2].

Згідно з DSM-5, для встановлення діагнозу «депресія» у пацієнта має проявлятися знижене задоволення/інтерес практично у всіх видах активності або пригнічений настрій протягом більшої частини дня майже щодня [2].

На додаток до цих первинних емоційних симптомів пацієнти можуть повідомляти про почуття відчаю, нікчемності, неадекватне відчуття провини і суїцидальні думки. Не дивлячись на те, що деякі пацієнти можуть не висловлювати почуття суму, висновок щодо їхнього пригніченого стану все ж можна зробити з виразу обличчя і манери поведінки [2].

Деякі пацієнти з великим депресивним розладом на додаток до класичних емоційних проявів їхнього стану висловлюють соматичні скарги. Це може бути фізичний біль (наприклад, головний), занепад сил, порушення сну, психомоторне збудження, сексуальні розлади, зміни ваги або апетиту [2].

Депресія може істотно впливати на когнітивне функціонування пацієнтів, погіршуючи виконання різних когнітивних функцій, в тому числі увагу, здатність приймати рішення, здатність складати плани, пам'ять, швидкість обробки даних і виконавчі функції [6].

Результати досліджень свідчать, що погіршення когнітивної функції у пацієнтів з депресією поширено як у пацієнтів з гострими станами, так і в тих, що знаходяться стадії ремісії хвороби [3]. На підставі результатів проспективного

3-річного дослідження, проведеного Н. J. Conradi et al. (2011), за участю 267 пацієнтів (які досягли ремісії великого депресивного розладу (ВДР)), було встановлено, що 94 % часу протягом депресивного епізоду у хворих спостерігалась нестійкість когнітивних функцій. Під час ремісії ВДР ці скарги зменшувались до 44 %. Як підсумували вчені, когнітивна дисфункція суттєво порушувала професійне функціонування пацієнтів. Симптоми порушення когнітивної функції є дуже поширеними і стійкими при депресії, навіть після завершення лікування, а поліпшення когнітивних симптомів часто відстає від поліпшення симптомів настрою [3.6.10].

При ВДР найбільш значуще клінічно страждає саме оперативна пам'ять, для якої характерний специфічний «амнестичний» синдром, оскільки відбувається порушення стратегії запам'ятовування, процесу активного пригадування інформації. Попри це, збережено впізнавання раніше сприйнятої інформації, але порушується здатність концентрувати увагу, настає неможливість розподіляти увагу між двома подразниками. У результаті чого змінюється здатність щодо постановки цілей, планування (намічання порядку дій для досягнення мети), когнітивної гнучкості, абстрагування, здійснення багатоетапних операцій, оптимального розподілу ресурсів уваги.

Через неможливість адекватно інтерпретувати отримані результати під час оцінювання наявності когнітивної дисфункції при ВДР фахівцям вкрай важко стає використовувати суб'єктивні шкали [4].

Інформативним для діагностики порушення виконавчих функцій є тест заміни цифрових символів (DSST), для визначення рівня порушення когнітивного функціонування – анкета усвідомлення дефіциту (PDQ-5), а для оцінки порушення функціонування – шкала Шихана (SDS).

Сьогодні для лікування ВДР доступний великий і постійно поповнюваний арсенал антидепресантів, однак засобів фармакотерапії, які б суттєво покращували дефіцит когнітивних функцій для задоволення клінічної потреби, залишається недостатньо.

На сучасному етапі активно вивчається інноваційний мультимодальний антидепресант вортіоксетин. Дослідники вважають, що цей ефект пов'язаний саме з множинними рецепторними взаємодіями вортіоксетину.

Механізм дії вортіоксетину, як вважають, пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну (5-НТ).

Фармакодинамічні механізми, за допомогою яких вортіоксетин позитивно впливає на когнітивну дисфункцію в пацієнтів із ВДР, імовірно, полягають у посиленні глутаматної нейротрансмісії (через інгібування ГАМК-ергічних інтернейронів експресують на своїй поверхні гетерорецептори 5-НТ3)



і регуляції процесів нейропластичності в тих ділянках мозку, що відповідають за когнітивні функції (гіпокамп і префронтальна кора).

Інші механізми, причетні до прокогнітивних ефектів вортіоксетину на тваринних моделях, включають прямі та/або непрямі впливи через серотонінергічну, норадренергічну, холінергічну, дофамінергічну та гістамінергічні системи [12].

Така мультимодальна активність, як вважають, забезпечує антидепресивні та анксиолітичні ефекти, а також поліпшення когнітивної функції, навчання та пам'яті в умовах доклінічних досліджень вортіоксетину.

Крім того, доклінічні дослідження вказують, що вортіоксетин не викликає сексуальної дисфункції.

Точний внесок кожної складової цього механізму у спостережуваний фармакодинамічний профіль залишається неясним, тому слід застосовувати увагу при екстраполяції доклінічних даних безпосередньо на людину.

Згідно з результатами останніх досліджень, вказаний препарат продемонстрував здатність покращувати показники в ключових когнітивних доменах: виконавче функціонування, увага, психомоторна швидкість і пам'ять у пацієнтів із ВДР [7.8.11].

Лікарський засіб вортіоксетин, що представлений сьогодні на фармацевтичному ринку України, зареєстрований під торговельною назвою Брінтеллікс (Х. Лундбек А/С, Данія).

Брінтеллікс (вортіоксетин) затверджений для лікування дорослих пацієнтів із великим депресивним розладом.

Для лікування ВДР у дорослих Брінтеллікс застосовують внутрішньо (з їжею або без).

Початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Так, відповідно до індивідуальної чутливості пацієнта, дозування можна збільшити максимально (до 20 мг/добу) або знизити мінімально (до 5 мг/добу). Зокрема, для осіб літнього віку корекція дози залежно від віку не потрібна.

У разі потреби лікування Брінтелліксом можна припинити одразу, оскільки немає необхідності в поступовому зниженні його дозування.

Клінічні дослідження серед пацієнтів дитячого віку не проводили, отже, безпеку та ефективність вказаного препарату для хворих віком до 18 років наразі не встановлено.

## Висновки

Унікальний фармакологічний профіль вортіоксетину створює належні підстави для припущення, що лікування пацієнтів із ВДР згаданим засобом матиме істотну користь щодо когнітивної дисфункції.

## Література

1. Наказ МОЗ України від 25.12.2014 р. № 1003 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при депресії».
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5. Washington DC. American Psychiatric Publishing 2013.
3. Conradi HJ et al. Psychol Med. 2011; 41(6): 1165-1174.
4. ComRes patient survey. Exploring Cognitive Dysfunction in People with Depression. July 2015. ComRes conducted an online survey of 200 British adults who have been diagnosed with depression, between the 17th and 27th July 2015. Full data tables can be found at [www.comres.co.uk](http://www.comres.co.uk). ComRes is a member of the British Polling Council and abides by its rules.
5. Fehnel SE et al. CNS Spectr. 2013; 1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852913000643>.
6. Hammar A, Ardal G. Front Hum Neurosci. 2009; 3: 26.
7. Katona C et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(4): 215-223.
8. Mahableshwarkar A et al. Neuropsychopharmacology. 2015; 40(8): 2025-2037.
9. Marazziti D et al. Eur J Pharmacol. 2010; 626(1): 83-86.
10. McClintock SM et al. J Clin Psychopharmacol. 2011; 31(2): 180-186.
11. McIntyre RS et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2014; 17(10): 1557-1567.
12. Sanchez C et al. Pharmacol Ther. 2015; 145 : 43-57.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТРЕТБУТИЛФЕНОКСИПРОПИЛКСАНТИНА

Самура Б.Б.<sup>1</sup>, Самура Б.А.<sup>1</sup>, Корниенко В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

<sup>2</sup>Харьковская государственная зооветеринарная академия, Харьков, Украина

Воспаление является универсальной биологической реакцией возникающая на действие повреждающего фактора, нарушающего целостность любых тканей, вызванное механическим, химическим или биологическим агентом. Вначале воспаление имеет защитный характер, а при подостром или хроническом течении воспаления приобретает патологическое значение и требует фармакологической коррекции.

В настоящее время возрос интерес к проблеме лечения воспалительного процесса, что способствовало расширению и углублению исследований патогенеза воспаления и поиску более эффективных и безопасных фармакологических веществ для лекарственной регуляции воспаления при различных заболеваниях.

При артрологических заболеваниях болевой синдром чаще имеет хронический характер различного генеза: воспалительного, механического, сосудистого, нейрогенного, психосоматического, что требует непрерывной многомесячной терапии для улучшения качества жизни больных.

При воспалительном происхождении боли чаще всего применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4]. Низкие концентрации НПВП, взаимодействуя с комплексом арахидонат - циклооксигеназа, предотвращают образование стабильных простагландинов (ПГ), а высокие концентрации - блокируют ассоциацию арахидоната с G-белком и подавляют образование стабильных ПГ.

Противовоспалительный эффект НПВП связанный с угнетением активности изоформы ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов класса E. Ограничения противовоспалительной терапии НПВП – неселективными и селективными блокаторами ЦОГ разочаровывают [6,7]. В то время как неселективные НПВП могут вызвать развитие язвенного поражения [5, 10] вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, инфаркта миокарда [11]. Умеренное противовоспалительное действие оказывает теofilлин, который уменьшает выход медиаторов воспаления из тучных клеток, подавляет синтез и высвобождение цитокинов, а также образование свободных кислородных радикалов [8]. В связи с этим при поиске новых более эффективных противовоспалительных веществ наше внимание привлекли синтезированные 8-аминозамещенные-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина [9].

Целью данного исследования было изучение зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду впервые синтезированных 8-аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования были взяты впервые синтезированные 8-аминозамещенные-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропил-теофиллина (соед. 1-14). Синтез веществ осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Романенко Н.И. [9].

Структура синтезованных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезованных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. В опытах на крысах линии Wistar массой 175-190 г на модели острого воспалительного отека вызванного субплантарным введением 1% раствора каррагинина изучена противовоспалительная активность в ряду 8-аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина. Исследуемые вещества в виде тонкодисперсной водной суспензии стабилизированной твином-80 объемом 0,5 мл вводили внутривентриально в дозах 0,05 ЛД<sub>50</sub>. Контрольной группе животных аналогичным путем в соответствующем объеме жидкости вводили изотонический раствор натрия хлорида и твин-80 в соответствующих дозах [1].

Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и ежечасно на протяжении 4 часов. Противовоспалительную активность определяли за степенью уменьшения экспериментального отека у опытных крыс в сравнении с контрольными группами и выражали в процентах к контролю. За препарат сравнения был использован диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг. Степень угнетения отека вычисляли по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_0}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

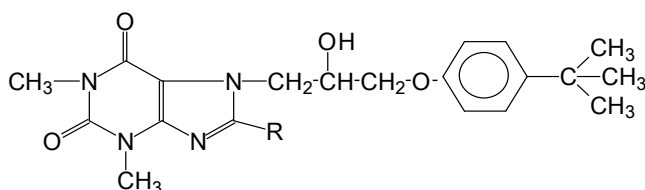
$U_k$  и  $U_0$ , соответственно, объем лапки в контроле и в опыте [1, 3].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты хребтных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитниманна компьютерной программы «Statistica® for Windows 7.0» (Statsoft Inc. №AXXR712D833214 Fan5), для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при уровне значимости не < 0,05 [2].

**Результаты та их обсуждение.** В таблице 1 приведены результаты изучения противовоспалительной активности гетероциклических производных 8-

аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина. Установлено, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявило соединение № 3 – 8-аминоуксусная кислота-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина, которое в дозе 13,8 мг/кг через 4 часа после введения вызывало уменьшение отека лапки у крыс на 47,3%.

Таблица. Противовоспалительная активность 8-аминозамещенных 7-β-гидрокси-γ-третбутил-феноксипропилтеофиллина (n=7)



Соед. №	R	Доза, мг/кг	Противовоспалительная активность	
			объем лапки через 4 ч, мл	% угнетения отека лапки
1	гидразино	14,3	1,53±0,06*	31,7
2	морфолино	21,5	1,85±0,12	17,4
3	аминоуксусная кислота	13,8	1,18±0,11*	47,3
4	метиламино	16,8	1,62±0,09*	27,7
5	пиперидино	18,3	1,34±0,07*	38,8
6	амино	20,5	1,32±0,07*	41,1
7	Этиламино	14,7	1,22±0,12*	45,5
8	бутиламино	21,8	1,21±0,08*	46,0
9	пропиламино	14,0	1,43±0,11*	36,2
10	диметиламино	19,5	1,86±0,14	17,0
11	диэтиламино	22,3	1,87±0,12	16,5
12	гексиламино	25,1	1,96±0,10	12,5
13	метилбензиламино	26,0	2,02±0,12	9,8
14	толиламино	23,6	2,09±0,13	6,3
Диклофенак натрия		8,0	1,17±0,07*	47,8
Интактный контроль		–	2,24±0,10	100

Примітка. \* -  $p < 0,05$ , щодо інтактного контролю.

Замена в 8-ом положении молекулы 8-аминоуксусной кислоты-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина 8-аминоуксусной кислоты (соед. № 3) на бутиламиновый (соед. № 8), аминовый (соед. № 6), этиламиновый (соед. № 7), пиперидиновый (соед. № 5), пропиламиновый (соед. № 9), гидразино-вый (соед. № 1), метиламиновый (соед. № 4) привела к уменьшению противовоспалительной активности экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс с 46 % до 27,7 %. Менее выраженное противовоспалительное действие оказывает соединение содержащее в 8-м положении молекулы 8-аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-третбутилфеноксипропилтеофиллина мор-

фолиновый (соед. № 2) заместитель, которое угнетало развитие экспериментального отека лапки у крыс на 17,4 %.

Соединения 10 и 11 проявили тенденцию к угнетению развития отека лапки у крыс на 16,5% и 12,5% соответственно. Противовоспалительная активность препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг составила 47,8%.

Можно предположить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных 8-аминозамещенных-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -третбутилфеноксипропилтеофиллина реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез прозапальных цитокинов [7].

Таким образом, в ряду изученных производных 8-аминозамещенных-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -третбутилфеноксипропилтеофиллина противовоспалительная активность соединения 8, сравнима с эталонным препаратом диклофенак натрием.

### Выводы

1. Выраженную противовоспалительную активность проявило соединение № 3 – 8-аминоуксусная кислота-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -третбутилфеноксипропилтеофиллина, которое уменьшало развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 47,3%.

2. 8-Аминозамещенные-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -третбутилфеноксипропилтеофиллина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе новых более эффективных и менее токсичных нестероидных противовоспалительных средств.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Под ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С.433-443.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
3. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ. –2001. – 307-320с.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206-212.
5. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н.Сороцкая, А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34-37.
6. Hinz B. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib / B.Hinz, H.Dormann, K.Brune //Arthritis Rheum, 2006. – № 54(1) –. P. 282–291.
7. Kato M, Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes / M.Kato, S.Nishida, H.Kitasato // J. Pharm. Pharmacol., 2001.– №53(12). – P.1679–1685.

8. Kornienko V.I. The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts / V.I. Kornienko, B.A. Samura, N.I. Romanenko // *Med. J. Curierul medical.*-2013.-Vol.56, N 2.- P. 78-81.
9. Romanenko N.I. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7-  $\beta$ -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)- xanthenes/ N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, T.N. Rak, M.V. Nazarenko, B.A. Samura // *Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds* Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P. 269.
10. Goldstein J.L. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor /J.L. Goldstein, F.E.Silverstein, N.M. Agrawal et.al. // *Am J.Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1681-1690.
11. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / Crofford L.J., Oates J.C., Mc Cune W.J. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1891-1896.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-М- ЭТИЛФЕНОКСИПРОПИЛКСАНТИНА

Самура И.Б., Романенко Н.И., Иванченко Д.Г., Тихоновский А.В.  
Запорожский государственный медицинский университет  
г. Запорожье, Украина

На современном этапе изучения медико-биологических проблем функционирования организма человека надлежащее внимание привлекают экссудативные и пролиферативные процессы, которые обуславливают результат воспалительной реакции, а также поиск лекарственных средств, способных регулировать желательным образом данные процессы [1]. Для лечения воспалительных заболеваний применяются лекарственные препараты симптоматической терапии - нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Проблема эффективной и безопасной терапии НПВС является предметом широкомасштабных многоцентровых исследований. Важность проблемы обусловлена не только распространенностью заболеваний, которые сопровождаются этим синдромом, но и частотой побочных реакций, возникающих при применении НПВС. По данным Государственного фармакологического центра МОЗ Украины, НПВС занимают пятое место по частоте зарегистрированных побочных реакций в рейтинге классов лекарственных средств, применяемых в клинической практике.

Высокая частота и тяжесть осложнений, вызванных НПВС (нарушение кроветворения, ulcerогенное действие, угнетение процессов регенерации тканей, бронхоспастические и другие побочные реакции), не позволяет применять эти препараты при ряде патологических состояний, что диктует необходимость дальнейшего поиска новых безопасных лекарственных средств [1,3,4]. В настоящее время известно, что производные 3-метилксантинов проявляют противовоспалительное действие [3,4,7]. В связи с этим при поиске новых соединений наше внимание привлекли 8-аминозамещенные-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантина.

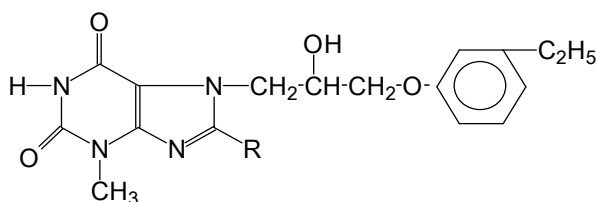
Целью данного исследования было изучение зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду новых синтезированных 8-аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-м-этилфенокси-пропилксантина.

**Материал и методы.** Объектом исследования были 10 соединений синтез которых осуществлен в лаборатории органического синтеза на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета профессором Н.И. Романенко (зав. кафедры профессор К.В. Александрова). Структура синтезированных соединений (табл.1) подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким



вкусом, не растворимые в воде, легко растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, практически не растворимые в эфире, этаноле, хлороформе

Таблица 1. 8-Аминозамещенные-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантина



№	Шифр	R
1	γ-5140	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-N-метилпиперазиноксантин
2	γ-5142	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-пиперидиноксантин
3	γ-5642	3-метил-7-β-гидрокси-γ-п-этилфеноксипропил-8-N-п-метоксифенилпиперазиноксантин
4	γ-5650	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-морфолиноксантин
5	γ-5651	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-гексаметилениминоксантин
6	γ-5652	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-пирролидиноксантин
7	γ-5664	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-(имидазолил-1)-пропиламиноксантин
8	γ-5665	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-(3-метил)пиперидиноксантин
9	γ-5782	3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-ксантин-8-иламинооцтовая кислота
10	γ-5788	(3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-ил)-аминопропионовая кислота

В опытах на крысах линии Wistar массой 170-195 г на модели экспериментального воспалительного отека лапки вызванного субплантарным введением 1% раствора каррагинина изучена противовоспалительная активность исследуемых 8-аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-м-этилфен-оксипропилксантина. В виде тонкодисперсной водной суспензии стабилизированной твином-80 изучаемые веществ объемом 0,5 мл вводили внутрибрюшинно в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub>, Контрольной группе животных аналогичным путем в соответствующем объеме жидкости вводили изотонический раствор и твин-80 [2].

Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и ежечасно на протяжении 4 часов. Противовоспалительную активность определяли за степенью уменьшения экспериментального отека у опытных крыс в сравнении с контрольными группами и выражали в про-

центах к контролю. За препарат сравнения был использован диклофенак натрия в эффективной дозе 8 мг/кг. Степень угнетения отека вычисляли по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \cdot 100\%$$

где  $Y_k$  и  $Y_o$ , соответственно, объем лапки в контроле и в опыте [3].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных», согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитниманна компьютерной программы «Statistica® for Windows 7.0». (Statsoft Inc. №AXXR712D833214 Fan5), для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при уровне значимости не  $< 0,05$ .

**Результаты та их обсуждение.** Представленные данные о противовоспалительной активности 8-аминозамещенных-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантина (табл. 2) свидетельствуют, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявило соединение γ-5788 – β-(3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантинил-8-ил)-аминопропионовая кислота, которое в дозе 19,5 мг/кг через 4 часа после введения вызывало уменьшение экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс на 54,4%. Замена в 8-положении молекулы (3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантин-8-ил)-аминопропионовой кислоты (соед. 10) аминоксусной кислоты на аминоксусную кислоту (соед. 9) приводило к снижению антиэкссудативной активности на 4,8%, Введение в 8-е положение молекулы (3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантина вместо аминоксусной кислоты N-метил-пиперазинового(соед.1), морфолинового (соед.4), пиперидинового (соед.2), гексаметиленминового(соед.5), (имидазолил-1)-пропиламинового(соед. 7), пиролидинового (соед. 6), N-п-метоксифенилпиперазинового (соед. 3) радикалов приводит к уменьшению противовоспалительной активности с 49,6 до 25,7%

Соединение 8 – 3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропил-8-(3-метил)пиперидиноксантин проявило тенденцию к угнетению развития каррагенинового отека лапки у крыс 19,5%.

В ходе проведенных исследований установлено, что среди изученных производных 8-аминозамещенных 7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантина, противовоспалительная активность соединения 10 сопоставима с таковой пре-

парата сравнения диклофенака натрия, которая составила 53,1% при его введении в дозе 8 мг/кг.

Таблица 2. Противовоспалительная активность 8-аминозамещенных 7-β-гидрокси -γ-м-этилфеноксипропилксантина (n=7)

Соед. №	R	Доза мг/кг	Противовоспалительная активность	
			объем лапки через 4 часа, мл	% угнетения отека лапки
1	N-метилпиперазино	24,5	1,08±0,03*	47,8
2	пиперидиноксантин	13,2	1,29±0,07*	42,9
3	N-п-метоксифенилпиперазино	17,4	1,68±0,08*	25,7
4	морфолино	49,3	1,23±0,09*	45,7
5	гексаметиленимино	11,6	1,32±0,08*	41,6
6	пиролидино	15,5	1,65±0,11*	27,0
7	(имидазол-1)-пропиламино	16,9	1,51±0,06*	33,2
8	(3-метил)пиперидино	43,0	1,82±0,17	19,5
9	аминооцтовая кислота	13,5	1,14±0,12*	49,6
10	аминопропионовая кислота	19,5	1,03±0,07*	54,4
11	Диклофенак натрия	8,0	1,06±0,08*	53,1
12	Контроль	-	2,26±0,07	100

Примечание: \* - при  $p < 0,05$  с контролем.

В настоящее время существуют убедительные доказательства, что теofilлин обладает противовоспалительными свойствами, и ведущей роли в этом действии блокады пуриновых рецепторов [6]. В соответствии с общепризнанной классификацией выделяют  $P_1$  и  $P_2$  -пуриновые рецепторы. В  $P_1$  классе, в свою очередь, выделяют  $A_1$  и  $A_2$  рецепторы. Стимуляция аденозиновых рецепторов сопровождается угнетением аденилатциклазы с последующим снижением цАМФ. В терапевтических концентрациях теofilлин угнетает образование активных форм кислорода и продукцию лейкотриена- $B_4$  активированными полинуклеарными нейтрофилами *in vitro*. Кроме того, теofilлин ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro* и продукцию лимфоцитами интерлейкина-2. Противовоспалительный эффект метилксантинов реализуется посредством модулирования синтеза ряда цитокинов: ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [3,6]. Противовоспалительное действие теofilлина растет при длительном использовании препарата.

Можно предположить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных 3-метил-7-β-гидрокси-γ-м-этилфеноксипропилксантина реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [2-3].

Таким образом, среди изученных производных 8-аминозамещенных 7-β-

гидрокси- $\gamma$ -м-этилфенокси-пропилксантина наиболее активным оказалось соединение 10, антиэкссудативной активностью которого была сопоставима с активностью препарата сравнения диклофенак натрия.

#### Выводы

1. Соединение 10 – (3-метил-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -м-этилфеноксипропилксантил-8-ил)-аминопропионовая кислота обладает выраженной противовоспалительной активностью, которая сопоставима с действием диклофенак натрия.

2. Производные 8-аминозамещенных-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -м-этилфеноксипропилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания новых более эффективных и менее токсичных нестероидных противовоспалительных средств.

#### Литература

1. Вернигородський С. В. Актуальні питання патоморфологічного вивчення гастропатій, що індуковані нестероїдними протизапальними засобами / С. В. Вернигородський // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 186–190.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Дослідження протизапальної та анальгетичної активності похідних 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну / Л.В. Григор'єва, Б.А. Самура, І.Б. Самура, М.І. Романенко // Вісник проблем біології та медицини. 2015. №2. С. 113-117.

4. Исследование зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду 7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -(4'-хлорфенокси)пропил-8-замещенных теофиллина / Б.А., Самура, Л.В. Григорьева, И.Б. Самура, Н.И. Романенко // Укр. біофармац. журн. 2015. №2. С. 30-33.

5. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. Strom BL, ed. PLoS Medicine. 2011; No 8(9). doi:10.1371/journal.pmed.1001098.

6. Romanenko N.I. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7-  $\beta$ -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)- xanthenes/ N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, T.N. Rak, M.V. Nazarenko, B.A. Samura // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P. 269.

7. Inflammation and Muscle Weakness in COPD: Considering a Renewed Role for Theophylline? / S. Allen, A Khattab, M Vassallo, J. Kwan // Current Respiratory Medicine Reviews. 2018. No 1 (14). P. 35-41.

<https://doi.org/10.2174/1573398X14666180525113544>

## **ЕЛЕМЕНТИ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ВИКЛАДАННІ ФАРМАКОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Самура І.Б.

Запорізький державний медичний університет,  
Запоріжжя, Україна

Модернізація освіти лікарів та провізорів має відбуватись на засадах сучасних стандартів та відповідно до вимог і потреб системи охорони здоров'я країни, що реформується. Кроками до її модернізації, безумовно, стане впровадження сучасних інноваційних педагогічних технологій, проблемно-орієнтованого навчання, використання світового досвіду, що формує професійні компетентності лікаря та провізора.

Новітні інформаційні технології все більше входять в наше життя та допомагають економити час, як в побуті, так і на роботі. Викладання фармакології вимагає постійного вдосконалення освітнього процесу. Прогресивність навчання й підвищення фахової кваліфікації визначається не лише їх якістю, але й оперативністю, і на цьому шляху сучасні засоби інформатизації створюють надзвичайно широкі можливості. Навчальний заклад надає студентам методичні та навчальні матеріали через мережу Інтернет, використовуючи існуючі платформи (moodle® або edX). Також викладачі можуть надавати відео чи аудіо записи лекцій, можуть проводити дистанційні консультації чи вебінари. Треба відмітити, що використання Вищими закладами медичної освіти спеціальних програм для дистанційної освіти дозволяє проводити дистанційний контроль засвоєння знань студентів у вигляді тестів, ситуаційних задач або підготовки докладів чи рефератів.

Інформаційна децентралізація освіти, що здійснюється в рамках нової концепції «суспільства знань», сприяє вирішенню актуальних проблем щодо забезпечення соціальної рівності, а саме створення рівних можливостей для отримання медичної допомоги та медичної освіти незалежно від місця проживання, а також стану здоров'я і соціального статусу. У підготовці лікарів реалізація концепції практичної спрямованості навчання здійснюється завдяки забезпечення системності та послідовності навчання від теоретичних знань до формування вмінь і навичок їх практичного використання.

Тому у практиці вищих навчальних медичних закладів важливим є широке використання логіки навчального процесу і структурування змісту навчання під час викладання, цілеспрямоване планування навчального процесу, активне впровадження в дидактичний процес сучасних технологій навчання, врахування особливостей майбутньої діяльності лікарів для вдосконалення їхніх професійних знань, навичок та вмінь, систематичне керування навчально-пізнавальною діяльністю студентів, зокрема самостійною роботою, прагнення глибокого засвоєння ними знань та якісного опанування практичних дій, пошук можливостей комплексного використання знань, навичок і вмінь під час проведення різноманітних занять за традиційними та новітніми організаційними формами. Технологічна революція потребує глибокого реформування медичної

освіти: широкого застосування медичних стандартів і стандартів навчання, принципів оцінки знань тощо [1-3,5].

Поява новітніх телекомунікаційних мереж та їх інтеграція з інформаційними технологіями, тобто поява інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ) стали новим етапом глобальної технологізації передових країн.

Згідно з Наказами МОН та МОЗ України, у Запорізькому державному медичному університеті організація навчального процесу зазнала реформування у зв'язку з впровадженням дистанційного навчання (ДН). Перевагами ДН є підвищення мотивації студентів до навчання, контроль викладання предмета при опануванні практичних навичок та вмінь на кожному занятті, створення нових типових програм, методично-навчальних посібників, тематичних збірників тестів, ситуаційних задач тощо [4].

ДН видозмінилося сьогодні з кабінетного листування до використання Інтернет мережі та сучасних Web-технологій, які виконують актуальні завдання, пов'язані з обміном, об'єднанням і узагальненням науково-педагогічного досвіду впровадження інноваційних технологій у навчальний процес вищих медичних навчальних закладів. Одним із напрямів для створення комфортних умов навчального процесу є використання інноваційних технологій і, в першу чергу, інтерактивних методів навчання [2].

В умовах сучасного інформаційного середовища відбувається формування комп'ютерних компетенцій. Сучасний медик повинен вміти приймати ефективні компетентні рішення, але зробити це доволі складно за умов навчання за традиційними методами підготовки студентів. Сукупність персональних комп'ютерів, індустрії знань та мереж колективного користування, утворюють єдиний інформаційний простір, в якому існують інтелектуальні інформаційні системи, в тому числі й медичного спрямування. Опанування такими інформаційними продуктами під час вивчення дисципліни «Фармакологія» значно підвищує ефективність результатів, допомагає студентам краще орієнтуватись в світі сучасних ліків. Тому сучасний учбовий процес повинен базуватися на інтенсивних методах навчання та контролю орієнтованих на формуванні цілої низки компетенцій, й перед усім, - комп'ютерних. Саме вони дають можливість моделювати в навчальному процесі професійні ситуації. А також системно використовуватися впродовж навчання, забезпечуючи як професійну, так і соціальну підготовку студентів.

Кращим є безпосередній контакт екзаменатора зі студентом, розбір ситуаційних задач, бесіда, у процесі якої виявляються і загальний рівень підготовки, знань з фармакології. Але така форма контролю потребує багато часу, нечітко документується, інколи виникають конфліктні ситуації. Необхідно постійно вдосконалювати і об'єктивізувати оцінку знань студентів, підвищити зацікавленість їх в здачі іспиту. У вирішенні цієї задачі значна роль належить самостійній роботі. У навчальних планах 47% часу практичних занять відводиться на самостійну роботу студентів. Таким чином, викладач є немов би консультантом, а не «шкільним» вчителем. Рейтинговий контроль знань студентів, як вхідних, так і підсумкових, дає можливість викладачу скоротити час опитування,

дати оцінку практичним заняттям, уточнити питання про рівень засвоєння студентами матеріалу. Тестовий контроль знань студентів дозволяє постійно спостерігати за засвоєнням дисципліни, що вивчається.

Уведення рейтингової системи оцінки знань, на нашу думку, виховуватиме у студентів почуття відповідальності, зацікавленості у процесі навчання, сприятиме формуванню мотиву навчання. Рейтингова система має значно активізує самостійну роботу студентів, вимагає відвідувати і записувати лекції, не пропускати практичні заняття, вчасно відпрацьовувати пропущені.

Для кращої організації навчання студентів створюється навчальний план, який включає в себе стандарти вищої освіти ВНЗ, що формуються на основі освітньо-професійної програми та структурно-логічної схеми підготовки і визначає графік навчального процесу, перелік та обсяг навчальних дисциплін у кредитах, послідовність їх вивчення. Успішне вивчення фармакології можливе тільки за умов інтеграції з іншими дисциплінами, які вже вивчені або вивчаються одночасно з цим предметом. Так, вивчення курсу фармакології базується на знаннях загальної фізіології, біохімії, та ембріології, а також вимагає глибокого розуміння наук морфологічного циклу (анатомії, гістології), оскільки фармакокінетика та фармакодинаміка ліків нерозривно пов'язані з біохімічними та фізіологічними процесами, що відбуваються в організмі. Фармакологія тісно пов'язана з фізіологією та психологією: вивчення фізіологічних поглядів на факти, механізми та закономірності розвитку психіки та фізіологічних аспектів формування особистості через навчання, виховання й освіти. Велике значення фармакологія має для вироблення клінічного мислення у студентів. Важливу роль у процесі вивчення будь-якого предмета належить перевірці отриманих студентами знань і умінь та їх оцінці. Під час контролю знань ми намагаємось вияснити не тільки сам факт засвоєння знань студентами, але й наскільки правильно студенти сприймають матеріал, вміють логічно мислити, запам'ятовувати.

Освітні технології (ОТ) є одним із головних елементів системи освіти, що безпосередньо спрямовані на досягнення головних цілей: навчання і виховання. ОТ охоплює як реалізацію навчальних планів і навчальних програм, так і передавання студенту системи знань, а також використання методів і засобів для створення, збирання, передавання, збереження і оброблення інформації в конкретній галузі. Наука накопичила величезний досвід з передавання знань від викладача до студента, створення технологій освіти і навчання, а також з побудови їх моделей. Мова йде про використання електронних підручників та часописів, мультимедійних презентацій, новітніх комп'ютерних програм контролю за поточним чи кінцевим рівнем знань студентів, які є класичними сучасними методами навчання. Не менш заслуговує на увагу і питання про головний вид інновацій в організації професійної освіти, як введення ДН, його складові, перспективи і можливості [1].

Дистанційна форма навчання вважається «освітньою системою двадцять першого сторіччя» і сьогодні на неї зроблено велику ставку [4]. Питання визначення загальних дидактичних особливостей курсу ДН є найбільш актуальним в

сфері підготовки медичних працівників. В цьому зв'язку ДН відкриває можливості побудування різнопрофільних систем безперервного самонавчання та обміну інформацією для широкого кола студентів, не зважаючи на часові та просторові пояси. Виходячи з вищевикладеного, логічно буде віднести дистанційну освіту до недефективних систем підготовки та безперервної підтримки високого кваліфікаційного рівня спеціалістів. Освітні технології пов'язані зі створенням нових засобів навчання та збереження знань, до яких належать електронні підручники і мультимедіа; електронні бібліотеки й архіви, глобальні та локальні освітні мережі, інформаційно-пошукові та інформаційно-довідкові системи. Застосуванням комп'ютерів і телекомунікацій, спеціального устаткування, програмних та апаратних засобів, систем обробки інформації допомагають у вирішенні цих завдань. Ми маємо успішну практику використання електронних підручників з фармакології англomовними студентами у мережах віртуальної бібліотеки університету та приватного комп'ютера. Такий підхід розкриває нові можливості для вищої медичної освіти та підвищення рівня освіти за рахунок високої інтерактивності, значного об'єму інформації, мультимедійності, які в достатній мірі оптимізують процес ДН.

Основою ДН є самостійні заняття студентів за спеціально розробленими навчальними посібниками, заповнення ними навчальними практикумами. Навчання, засноване на отриманні інформації з друкованих джерел, поступово поступається своїми позиціями на користь інформаційних технологій.

Упровадження кредитно-модульної системи в організацію навчального процесу студентів-медиків має завдання принести мешканцям як України, так і країн Азії та Африки, громадяни яких навчаються у закладах вищої медичної освіти України, прогрес та підвищення якості медичного обслуговування. Проте постає нова проблема, як зацікавити студентів, зокрема студентів-іноземців, до вивчення медичних дисциплін та яким чином стимулювати студентів до роботи на лекційних і практичних заняттях з метою забезпечення якості знань [5].

У процесі вивчення дисципліни «Фармакологія» розвиток дослідницької компетенції студентів здійснюється через формування навичок дослідницької діяльності, як при вивченні теоретичного матеріалу, так і при виконанні практичних робіт. У теоретичній частині курсу студенту пояснюється мета вивчення теми: які знання, вміння, навички він повинен отримати і як зможе застосувати їх при подальшому вивченні не тільки фармакології, а й інших дисциплін в межах міжпредметної інтеграції. В процесі навчання широко використовується вирішення ситуаційних завдань, через які здійснюється зв'язок теорії з практикою, закріплюються і вдосконалюються знання. Вирішення таких завдань підвищує рівень проблемності навчання. В цілому завдання формують раціональні прийоми мислення, усувають формалізм знань, прищеплюють навички самоконтролю, розвивають самостійність. Засвоєні знання, вміння і навички виступають уже не в якості навчального предмета, на який спрямована навчально-пізнавальна активність студента, а як засіб вирішення професійних завдань.

Пристаюючи до роботи з наукового дослідження студент уважно вивчає методику і складає план проведення експерименту. В ході проведення експери-



менту студент постійно зустрічається з виконанням освоєних раніше прийомів. Отримані результати порівнюються з літературними даними і робиться висновок про вірність зроблених висновків.

Особливо привабливим в системі ДН є доступність, індивідуалізація і модульність. ДН передбачає вивчення матеріалу на вибір, що цікавить конкретного студента. Студент в даному випадку розглядається як активний учасник планування та організації процесу навчання. Модульність покладена в основу програм ДН. Навчальна програма складається з набору незалежних модулів, що відповідають індивідуальним або груповим потребам.

Реально об'єктивним методом перевірки якості підготовки студентів та засвоєння ними теоретичних знань є вирішення тестових завдань, що покладено й в основу державної атестації. Упродовж кожного заняття з фармакології використовуються розроблені співробітниками кафедри тести контролю вихідного рівня знань (не менше десяти тестових завдань), контрольні питання (усне та письмове опитування), тести завершального контролю та клінічно-ситуаційні задачі, які спрямовані не лише на здійснення завершального контролю рівня знань, але й дають можливість студентам застосовувати отримані фундаментальні знання у практичному житті. Особлива увага викладачів кафедри фармакології та медичної рецептури приділяється контролю виконання практичного заняття. Кожний змістовий модуль завершується контролем засвоєння теоретичних знань та практичних навичок.

Форма проведення підсумкового модульного контролю стандартизована й включає контроль теоретичної та практичної підготовки. Таким чином, контроль засвоєння є багатоступеневим і включає елемент повторюваності, що, безперечно, позитивно впливає на якість засвоєння матеріалу. Оскільки тестовий контроль, що є обов'язковим на кожному занятті, не дає змоги в повному обсязі охопити глибоке розуміння фармакокінетики та фармакодинаміки ліків, молекулярних механізмів їх дії, на кафедрі запроваджена розширена схема контролю поточної навчальної діяльності студентів, що передбачає вирішення індивідуальних теоретичних задач та тестових завдань різного рівня складності, самостійну побудову схем регуляції та схематичне представлення послідовності фармакологічних процесів за умов пристосувальних реакцій до змін зовнішнього та внутрішнього середовища. Протягом останніх трьох років кінцеве визначення знань і вмінь студентів здійснюється шляхом модульного контролю і проводиться з використанням розширеної шкали субмодульного контролю.

Платформа ДН вищого навчального закладу дозволяє студентам, як учасникам інноваційного навчально-виховного процесу:

- удосконалювати рівень профкомпетентностей та компетентностей в області інформаційно-комунікативних технологій через доступ до відповідних ресурсів, інтерактивних сервісів і тематичних курсів;
- контролювати знання (інтерактивні тести, клінічні завдання, тренажери і лабораторні практикуми і т.п.);
- спілкуватися з викладачами, психологами, батьками і іншими учнями (форуми, чати, електронна пошта).

Таким чином студент вчиться відчувати себе рівноправним учасником і партнером в організації навчально-виховного процесу в університеті. Викладачі кафедри із впровадженням кредитно-модульної системи навчання постійно стикаються з наявністю певних проблем суб'єктивного й об'єктивного характеру, які мають окрім позитивного і негативний вплив на якість підготовки майбутніх лікарів.

Задачами НДРС є не стільки розширення об'єму знань, скільки, у розвитку у них клінічного мислення. Найбільш популярною та традиційною формою цієї роботи є написання рефератів. Студенти працюють у бібліотеці, знайомляться з навчальною літературою. Така форма спрямована на поглиблене вивчення навчальних праць і вмінню користуватись літературою.

З розглянутих проблем на кафедрі ведеться постійна робота. Все ширше впроваджується у навчальний процес телекомунікаційний спосіб дистанційного керування формуванням професійних навичок у майбутніх лікарів шляхом обміну інформацією між персональними комп'ютерами викладача, консультантів та слухачів. Реалізація такого підходу передбачає отримання студентом знань у процесі розв'язання змістовних завдань, попередньо розроблених викладачем і під його керівництвом з використанням програмно-педагогічних засобів, що надаються шляхом організації мережевого доступу до серверних ресурсів навчального закладу. Перспективним є використання у навчальному процесі опорної графіки та технологій майндмепінгу. З огляду на вище зазначене співробітники кафедр розробляють навчально-методичні матеріали використовуючи програми Microsoft Power Point, Microsoft Word, Mind Map.

Отже, впровадження інноваційних навчальних технологій у педагогічний процес на кафедрі фармакології має певні позитивні результати, потребує подальшого удосконалювання.

### Висновки

1. Уведення в навчальний процес новітніх технологій і методів навчання, зокрема створення та поширення дистанційної освіти, як невід'ємного фактору розвитку кваліфікованого, інтелектуального і високопрофесійного суспільства, сприятиме ґрунтовному засвоєнню студентами навчальної дисципліни.

2. Доклавши зусиль, ми і надалі будемо сприяти досягненню найкращої кваліфікації майбутнього лікаря, високоосвіченого фахівця в галузі охорони здоров'я.

### Література

1. Про затвердження Порядку здійснення єдиного державного кваліфікаційного іспиту для здобувачів освітнього ступеня магістра за спеціальностями галузі знань "Охорона здоров'я" : Постанова Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 року.

2. ICPC-2 – English International Classification of Primary Care – 2nd Edition / Wonca International Classification Committee (WICC) // <http://www.kith.no/upload/2705/ICPC-2-English.pdf>.

3. Hood, M. Bricks or clicks? Predicting student intentions in a blended learning buffet / Hood M. Australasian J. of Educational Technology, 2013.–V. 29(6) – P. 762-776.

4. Nguyen T. The effectiveness of Online learning: beyond no significant difference and future horizons / Nguyen T. // MERLOT J. Online Learning and Teaching, 2015.– V. 11(2) – P. 309-319.

5. Rana, H. E-learning: Issues and Challenges / Rana, H., Rajiv, Lal, M. // Intern. J. of Computer Applications. – 2014. – V. 97(5). – P. 20-24.

**ЗАЛЕЖНІСТЬ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ  
АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ  
8-АМІНО-ЗАМІЩЕНИХ-7- $\beta$ -ГІДРОКСИ –  
 $\gamma$ -М-ЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛ-КСАНТИНІВ**

Самура І.Б., Романенко М.І., Іванченко Д.Г.

Запорізький державний медичний університет, Україна

г. Запоріжжя, Україна

Важливою проблемою сучасної фармакології є створення і впровадження у медичну практику більш безпечних та ефективних лікарських препаратів, здатних впливати на водно-натрієвий баланс. Регуляція балансу натрію і води, однієї із важливих гомеостатичних функцій, займає провідне місце в сучасній раціональній терапії діуретичними засобами. Нирковий транспорт електролітів та води реалізується під контролем багаточисленних регуляторних факторів. Порушення балансу складу внутріклітинної і позаклітинної рідин має важливу роль при захворюваннях людини [4]. Патологічні процеси в нирках проявляються при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, нецукровому діабеті та інших хворобах [4, 8-9]. При лікуванні артеріальної гіпертензії, порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних препаратів. Незважаючи на успіхи в лікуванні діуретичними препаратами, багато питань цієї проблеми є актуальними і потребують активних досліджень. Поряд з діуретичним ефектом, сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: можуть викликати порушення електролітного балансу, гіпокаліємію або гіперкаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [9], які обмежують їх застосування в клінічній практиці [7, 13]. Перспективним класом діуретиків в останні роки розглядаються похідні метилксантину. У ряді досліджень показано, що деякі похідні метилксантину володіють міцною діуретичною дією [3,7-10]. В реалізації діуретичного ефекту метилксантинів значну роль в останні роки приділяють їх здатності блокувати аденозинові  $A_1$  рецептори і внаслідок чого діяти як аферентні артеріольні вазодилататори, що веде до підвищення швидкості гломерулярної фільтрації і діурезу [9].

В зв'язку з цим важливим завданням експериментальної фармакології є створення нових ефективних препаратів для покращення діяльності нирок та збільшення сечовиділення при патологічних станах. Нашу увагу привернули вперше синтезовані органічні речовини в ряду 8-амінозаміщених-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -м-етилфеноксипропілксантину

Метою роботи було дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури вперше синтезованих 8-амінозаміщених-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -м-етилфеноксипропілксантину.

**Об'єкт та методи дослідження.** Об'єктом дослідження були 8-амінозаміщені-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -м-етилфеноксипропілксатина (спол. 1-10)

(табл.1). Дані сполуки були синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету професором М.І. Романенко (зав. кафедри професор К.В. Александрова). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Дослідження гострої токсичності 8-амінозаміщених-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -метилфеноксипропілксатину проведено на інтактних білих нелінійних білих мишах вагою 20-24 г. ЛД<sub>50</sub> вираховували по методу Кьорбера.

Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 180-195 г за методом Є.Б. Берхіна. Досліджувані речовини в дозі 0,05ЛД<sub>50</sub> та препарат порівняння гідрохлортіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та других наукових досліджень [4].

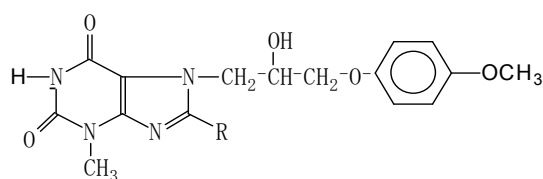
Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики. Дані представлені у виді середнього арифметичного та стандартної помилки. Вірогідність різниць між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента при нормальному розподіленні. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичних пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003», «IBMSPSSStatistics v. 20», «STATISTICA 6.0». Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05 [6, 9].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Одержані результати дослідження гострої токсичності 8-амінозаміщених-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -метилфеноксипропілксатину (спол.1-10) наведені в табл. 1. Аналіз експериментальних даних свідчить, що ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 232 до 985 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД<sub>50</sub>=232 мг/кг) була сполука 5 – 3-метил-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -метилфеноксипропіл-8-гексаметилен-иминоксантин. Заміна у 8-му положенні даної молекули гексаметиленіміно-вого радикалу на пиперидиновий (спол. 2), амінооцтову кислоту (спол. 9), піролидиновий (спол. 6), (имидазоліл-1)-пропиламіновий (спол. 7), N-п-метоксифенилпиперазиновий (спол. 3), амінопропионову кислоту (спол. 10), 4-метилпиперазин-1-ільний (спол. 1), (3-метил)-пиперидиновий (спол. 8), N,N-диетиламіноетиламіновий (спол. 4) призводить до зменшення гострої токсичності цих речовин.

Відповідно до класифікації К.К.Сидорова [10] токсичності синтетичних речовин при внутрішньоочеревинному введенні всі досліджені 8-амінозаміщених-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -метилфеноксипропілксатину (спол. 1-10) відносяться до практично нетоксичних речовин.

Таблиця 1. Гостра токсичність (ЛД<sub>50</sub>) 8-амінозаміщених-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину



№	Шифр	R	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
1	γ-5140	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-N-метилпиперазиноксантин	490,0 ±35,7
2	γ-5142	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-пиперидиноксантин	264,0 ±31,1
3	γ-5642	3-метил-7-β-гідрокси-γ-п-етилфеноксипропіл-8-N-п-метоксифенилпиперазиноксантин	347,0 ±42,9
4	γ-5650	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-морфолиноксантин	985,0 ±64,1
5	γ-5651	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-гексаметилениминоксантин	232,0 ±19,4
6	γ-5652	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-пиролідиноксантин	310,0 ±24,3
7	γ-5664	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-(имидазоліл-1)-пропиламиноксантин	337,0 ±29,7
8	γ-5665	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-(3-метил)пиперидиноксантин	860,0 ±57,8
9	γ-5782	3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-ксантин-8-иламінооцтова кислота	270,0 ±21,4,
10	γ-5788	(3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-ил)-аминопропіонова кислота	390,0 ±37,2

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності (табл. 2) показав, що вивчаємі похідні 8-амінозаміщених-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину збільшували екскрецію сечі в межах від 21,5% до 89,6% (p<0,05). Найбільш виражену діуретичну активність виявила сполука 10 – (3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-ил)-аминопропіонова кислота, яка в дозі 19,5 мг/кг збільшувала водний діурез на 89,6% (p<0,05).

Уведення у 8-ме положення молекули 8-амінозаміщених-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину замість амінопропіонової кислоти (спол. 10) пиперидинового (спол. 2), гексаметилениминового (спол. 5) та N-п-метоксифенилпиперазинового (спол. 3) фрагментів призводить до зменшення видільної функції нирок на 82,9%; 79,6% і 65,5% відповідно. По зменшенню впливу на виділення сечі інших 8-амінозаміщених-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину залежно від різних заступників, що знаходяться в 8-му положенні молекули цього ряду можна розташувати в наступній послідовності: (3-метил)пиперидиноксантин (спол. 8), пиролідиновий (спол. 6), (имидазоліл-1)-пропиламиновий (спол. 7), N-метилпиперазиновий (спол. 1), амінооцтова кислота (спол. 9), які викликають у щурів збільшення водного діурезу в

інтервалі від 21,5 % до 46,5 %. Препарат порівняння гідро-хлортіазид в дозі 25 мг/кг збільшує водний діурез на 84,2%.

Таблиця 2. Діуретична активність 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину

Сполука №	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез через			
			2 години		4 години	
			М±m, мл	% до контролю	М±m, мл	% до контролю
1	γ-5140	24,5	1,82±0,17*	118,2	3,62±0,11*	129,7
2	γ-5142	13,2	2,27±0,12*	147,4	5,11±0,12 *	182,9
3	γ-5642	17,4	2,44±0,13*	158,4	4,62±0,14*	165,5
4	γ-5650	49,3	1,86 ±0,11*	120,8	3,2±0,26	114,7
5	γ-5651	11,6	2,48±0,17**	150,5	3,03±0,22*	179,6
6	γ-5652	15,5	2,14±0,16*	138,9	3,86±0,27*	138,4
7	γ-5664	16,9	1,95±0,14*	126,6	3,57±0,23*	127,9
8	γ-5665	43,0	2,17±0,11*	140,9	4,09 ±0,20*	146,5
9	γ-5782	13,5	2,16±0,21*	140,2	3,38±0,23*	121,5
10	γ-5788	19,5	3,12±0,16*	202,6	5,29±0,15*	189,6
Гідрохлортіазид		25,0	2,76±0,10*	179,2	5,14±0,13*	184,2
Контроль		–	1,54±0,13	100	2,79±0,21	100

Примітки: \* p<0,05 відносно контролю.

Значні зусилля в останні роки націлені на більш детальний пошук механізмів розвитку гострої ниркової недостатності, серед яких новими мішенями для терапевтичного втручання називаються антагоністи аденозинових рецепторів і рецепторів ангіотензину II [9].

Можна припустити, що діуретичний ефект вперше синтезованих 8-амінозаміщених-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину реалізується за рахунок їх антагонізму з аденозиновими A<sub>1</sub> рецепторами і, внаслідок цього, збільшення екскреції іонів натрію з сечею та підвищенням швидкості гломерулярної фільтрації [3].

Таким чином, найбільш вираженою діуретичною дією володіє сполука 10– 3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-іл-амінопропіонова кислота, яка в дозі 19,5 мг/кг збільшувала водний діурез на 89,6%, та перевищувала дію препарату порівняння гідрохлортіазиду, і була відібрана для подальшого вивчення специфічної активності.

## Висновки

1. Всі досліджені 8-амінозаміщенні-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -м-етилфеноксипропілксатину відносяться до практично нетоксичних речовин.

2. Сполука 10– (3-метил-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -м-етилфеноксипропіл-8-іл)-амінопропанова кислота), збільшує діурез на 89,6% та перевищує діуретичний ефект препарату порівняння гідрохлортіазид.

Перспективи подальших досліджень. 8-Амінозаміщенні-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -м-етилфеноксипропілксатину є перспективною групою речовин для синтезу та проведенню фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі діуретичних засобів для фармакологічної корекції діяльності нирок.

## Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим. фарм. журн. – 1977 – Т.11, № 5. – С. 3-11.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. – Київ: Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури в ряду 8-амінозаміщених 7-(3-п-метокси-фенокси-) пропіл-3-метилксантину / Л.В. Григор'єва, І.Б. Самура, М.І. Романенко та ін.// Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. № 1 (10). С. 31–35.

4. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородний, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна [та інші]. Київ: ПВП «Задруга», 2014. 280 с.

5. Самура Б.А. Методологічне обґрунтування оптимізації комп'ютерного прогнозу біологічної активності вперше синтезованих сполук для проведення скринінгу фізіологічно активних речовин / Б.А. Самура, В.І. Корнієнко, М.І. Романенко // Методичні рекомендації. – К. – 2015. – 16 с.

6. Djaladat H. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial / H. Djaladat, P. Tajik, S.A. Fard, S. Alehashemi // South. Med. J. – 2007. – Vol.100, Msll. – P. 1081-1084.

7. Synthesis, physicalchemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- $\beta$ -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)-xanthenes / N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, [et al.] // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. □ 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P. 269.

8. Nadai M, Kato M, Yoshizumi H, Kimura M, Kurono Sh, Abe F, Saito H, Hasegawa T. Possible involvement of organic anion and cation transporters in renal excretion of xanthine derivatives, 3- methylxanthine and eufylline. J Life Sci. 2007. No 22 (15). P. 1175-82. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.07.032>.

9. No Requirement for Targeted Theophylline Levels for Diuretic Effect of Aminophylline in Critically Ill Children. Pediatr. Crit. Care Med. 2018. No 19 (8). P.435-432. doi: 10.1097/PCC.0000000000001608

10. Inflammation and Muscle Weakness in COPD: Considering a Renewed Role for Theophylline? / S. Allen, A Khattab, M Vassallo, J. Kwan // Current Respiratory Medicine Reviews. 2018. No 1 (14). P. 35-41.

<https://doi.org/10.2174/1573398X14666180525113544>



# **N-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА**

Самура Т.А.

Запорожский государственный медицинский университет,  
Запорожье, Украина

В настоящее время в литературе описано несколько вариантов N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (НТ-про-МНУП), который является основным циркулирующим в крови предшественником натрийуретического пептида (НУП) [14]. НТ-про-МНУП является основным циркулирующим предшественником натрийуретического пептида (НУП) и натрийуретического пептида (НУП) [13]. НТ-про-МНУП является основным циркулирующим предшественником натрийуретического пептида (НУП) и натрийуретического пептида (НУП) [1;19]. НТ-про-МНУП является основным циркулирующим предшественником натрийуретического пептида (НУП) и натрийуретического пептида (НУП) [12]. НТ-про-МНУП является основным циркулирующим предшественником натрийуретического пептида (НУП) и натрийуретического пептида (НУП) [24]. НТ-про-МНУП является основным циркулирующим предшественником натрийуретического пептида (НУП) и натрийуретического пептида (НУП) [7].

Цель исследования - изучения прогностического значения NT-pro-MHNP у пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении в отношении тяжести раннего постинфарктного кардиального ремоделирования.

**Пациенты и методы исследования.** 85 больных обоего пола с документированным Q-ИМ, в соответствии с диагностическими критериями ESC/ACCF/AHA/WHF [11; 23] были включены в исследование. Критериями включения явились документированный Q-инфаркт миокарда в первые 72 часа после возникновения, возраст старше 18 лет, синусовый ритм, подписанное информированное согласие об участии в исследовании. Исследование: открытое, когортное, проспективное испытание.

Всем пациентам, подписавшим информированное согласие, было проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока, а также осуществлено взятие образцов крови в день поступления в клинику и документации диагноза острый Q-ИМ, а также на 21-е и 60-е сутки. Для всех пациентов с документированным ИМ был рассчитан прогностический индекс GRACE в соответствии с действующими соглашениями [3] при поступлении в стационар, а также на 21-й и 60-й день после перенесенного ИМ. В качестве контрольных групп были обследованы 17 пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) без острого ИМ, а также 15 волонтеров, соответствующих по возрасту, гендерным особен-

ностям и основным факторам кардиоваскулярного риска исследуемой группе. Все исследования выполнялись непосредственно после верификации диагноза в течение первых суток госпитализации, а также на 21-е и 60-е сутки после поступления в стационар. Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу [4] на аппарате Vivid 3 expert (General Electric, США) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком Р5 МГц. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объёмы ЛЖ измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров [4]. ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI - wall motion index) оценивался в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [4]. Коронароангиография после верификации диагноза острый ИМ при наличии традиционных показаний для ее проведения или отсутствия признаков открытия инфаркт-зависимой коронарной артерии при проведении тромболитической терапии [5]. Для пациентов со стабильной ИБС использовались сведения из последней доступной КАГ.

Забор крови для определения уровня NT-pro-MHUP отбирались в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течении 3 минут в утренние часы (7<sup>00</sup>-8<sup>00</sup>). После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранились при температуре не более -35<sup>0</sup>С. Содержание NT-pro-MHUP было измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы Roche Diagnostics. Наименьшая детектируемая концентрация для последнего определялась как 2  $\sigma$  выше нулевой отметки и составляла 0,10 пмоль/л.

Анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6.0». Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от их типа распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных с ОКС и со СС по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп в первые сутки применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для проверки гипотезы об идентичности распределений показателей в динамике использовали критерий Фридмана. Множественные сравнения значений параметров в динамике проводили методом Ньюмена–Кейлса. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного и корреляционного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы

одного из сравниваемых показателей, то использовали коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты исследования.** Среди пациентов исследуемой группы преобладали мужчины, среднего возраста с сопутствующей АГ (61,2%) и гиперлипидемией (32,9%) без ИМ или стабильной стенокардии напряжения в анамнезе (табл. 1). У 40% больных было обнаружено три и более коронарных артерии с документированным стенозом, превышающим 50% (по данным КАГ). Хроническая СН I-II ФК NYHA с ФВ ЛЖ более 40% и сахарный диабет 2 типа были зарегистрированы в 16,4% и 9,4% случаев соответственно. Приверженность к курению отмечалась в 16,4% случаев. У 79 пациентов были верифицированы критерии, позволяющие выполнять немедленное открытие инфаркт-зависимой артерии, которое было осуществлено путем использования тромболитической терапия (ТЛТ) или ургентной ангиопластики, сопряженной со стентированием. При этом у 54 (63,5%) пациентов исследуемой группы была выполнена ТЛТ с успешным открытием инфаркт-зависимой коронарной артерии не ниже уровня ТИМІ ІІІ, а у 16 (18,8%) и 9 (10,6%) были проведены ургентная перкутанная ангиопластика и стентирование металлическим стентом соответственно. У 33 (61%) пациентов открытие инфаркт-зависимой артерии было документировано в срок менее 2 часов после выполнения ТЛТ, у 12 (22,2%) пациентов – через 2-4 часа, а у остальных – к 6 часу. Ацетилсалициловая кислота и клопидогрель были назначены 82 (96,4%) и 76 (89,4%) пациентам исследуемой группы соответственно. ИАПФ/АРА, бета-адреноблокаторы и статины получали 77 (90,6%), 68 (80%) и 71 (83,5%) соответственно. Больные со стабильной ИБС были сопоставимы по возрастным, гендерным характеристикам, а также частотам встречаемости факторов кардиоваскулярного риска, количеству пораженных коронарных артерий. Кроме того, в этой когорте лиц приверженность к лечению ИАПФ/АРА, бета-адреноблокаторами и ацетилсалициловой кислотой было абсолютным. Статины получали 14 (82,3%) пациентов. У всех пациентов с ИБС независимо от наличия острого ИМ содержание общего ХС, ХС ЛПНП, NT-pro-MHUP было достоверно выше, чем у волонтеров, которые соответствовали исследуемой группе только по возрастным и гендерным характеристикам.

Концентрация циркулирующего NT-pro-MHUP на протяжении 60 суток наблюдения представлено в табл. 2. Анализ полученных данных показал, что содержание NT-pro-MHUP в первые сутки заболевания была достоверно выше, чем на 60-е сутки, но статистически не значимо отличалась от таковой на 21-е сутки. При этом в течение всего периода наблюдения уровень NT-pro-MHUP проявлял отчетливую тенденцию к снижению, не достигая референтных значений и уровня, характерного для пациентов со стабильной ИБС (рис. 1).

*Таблица 1.* Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Характеристики	Больные с Q-ИМ (n=85)	Больные ИБС (n=17)	Здоровые лица (n=15)
	1	2	3

Возраст, годы	56,89±9,29	57,50±4,20	54,0±2,10
Мужской пол	47 (55,3%)	9 (52,9%)	8 (53,3%)
Анамнестические данные			
ИМ	15 (17,6%)	9 (52,9%)	-
Стенокардия напряжения	18 (21,2)	4 (23,5%)	-
Количество пораженных коронарных артерий (по данным КАГ)			
1	24 (28,2%)	5 (29,4%)	-
2	27 (31,8%)	5 (29,4%)	-
3 и более	34 (40%)	7 (41,1%)	-
Хроническая СН I-II ФК NYHA	14 (16,4%)	3 (17,6%)	-
Сахарный диабет 2 типа	8 (9,4%)	2 (11,8%)	-
АГ	52 (61,2%)	10 (58,8%)	-
Гиперлипидемия (IIa, IIb, IV типа по Фридрексену)	28 (32,9%)	6 (35,3%)	-
Приверженность к курению	14 (16,4%)	3 (17,6%)	3 (20%)
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л			
	4,58±0,88	4,41±0,47	4,42±0,25
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л			
	4,22±1,30	4,07±1,26	2,80±0,46 P <sub>1-3</sub> <0,05; P <sub>2-3</sub> <0,05;
Уровень общего ХС, ммоль/л			
	5,81±1,95	5,77±2,01	4,51±0,74
Уровень NT-pro-MHUP, пмоль/л			
	315±110	98±48; P <sub>1-2</sub> <0,05	64±37; P <sub>1-3</sub> <0,05; P <sub>2-3</sub> <0,05;

Примечание: КАГ – коронароангиография, АГ – артериальная гипертензия, СН – сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда.

Некоторые кардиогемодинамические характеристики у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от содержания циркулирующего NT-pro-MHUP представлено в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от периода наблюдения у пациентов с Q-ИМ имело место увеличение КДО, КСО, сопровождающееся снижением ФВ ЛЖ и УО пропорционально повышению концентрации NT-pro-MHUP от нижнего до верхнего квартиля соответственно. Вместе с тем, достоверное увеличение КДО и КСО ЛЖ, свидетельствующие о появлении ранней постинфарктной дилатации полости последнего, регистрировалось уже в первые сутки заболевания у пациентов с III и IV квартилем содержания NT-pro-MHUP. Исключение составляли пациенты с концентрацией NT-pro-MHUP в пределах II квартиля, у которых уже в первые сутки ИМ отмечалось достоверное увеличение КСО.

Таблица 2. Динамика содержания циркулирующего NT-pro-MHUP у пациентов с острым Q-инфарктом миокарда

Период наблюдения	Содержание циркулирующего NT-pro-MHUP, пмоль/л			
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
1-е сутки	102-396	397-690	691-884	885-1280

21-е сутки	148-373	374-598	599-848	849-1045
60-е сутки	89-156	157-230	231-304	305-378

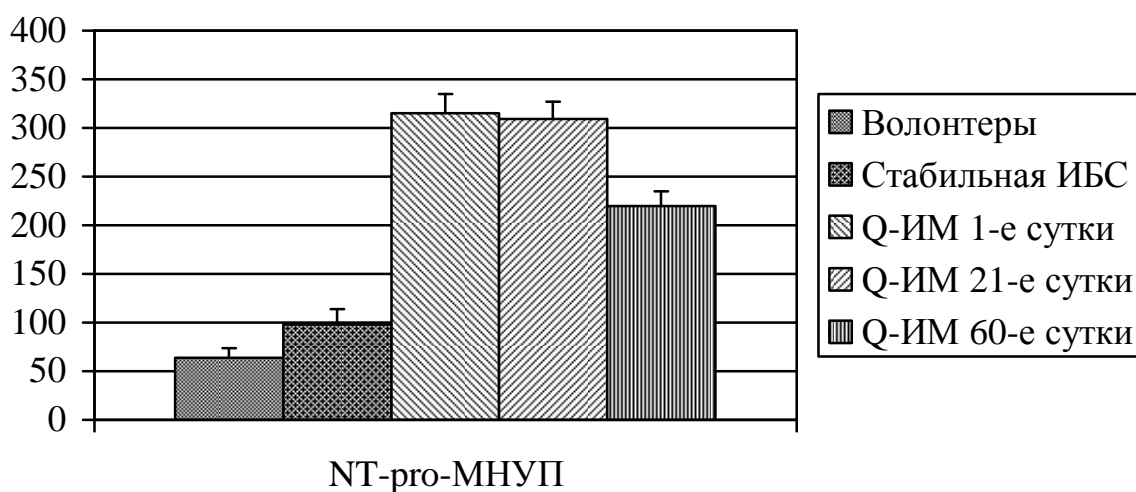


Рис. 1 Динамика циркулирующего NT-pro-MNP (пмоль/л) у пациентов с острым Q-инфарктом миокарда по сравнению с уровнем волонтеров и пациентов со стабильной ИБС

Описанная тенденция сохранялась на протяжении первых трех недель наблюдения. На 60-е сутки развития заболевания между когортами пациентов с различными уровнями циркулирующего NT-pro-MNP, соответствующим значениям I и II квартилей, не было обнаружено существенных различий КДО, КСО, УО и ФВ ЛЖ. Однако возрастание концентрации NT-pro-MNP в пределах ассоциированные III и IV квартиля ассоциировались с достоверным увеличением размеров полости ЛЖ и снижением ФВ ЛЖ. Необходимо отметить, что каких-либо существенных изменений средних значений индекса GRACE и WMI пропорционально содержанию NT-pro-MNP в пределах различных квартилей обнаружено не было. С другой стороны, в каждой когорте пациентов с соответствующими уровнями NT-pro-MNP на протяжении 60 суток наблюдения регистрировалась такая же тенденция к дилатации ЛЖ, снижению его ФВ при относительно стабильной величине WMI, какая была описана выше для возрастающей концентрации NT-pro-MNP от I к IV квартилю.

В результате ROC-анализа удалось установить, что точка разделения III и IV квартиля плазменной концентрации NT-pro-MNP, соответствующая 885 пмоль/л, и зарегистрированная в первые сутки возникновения ИМ обладает наиболее высокой прогностической ценностью в отношении формирования ранней постинфарктной дилатации ЛЖ и снижения величины его ФВ на протяжении последующих 60 суток наблюдения по сравнению с точками разделения более низких квартилей. Напротив, аналогичная точка разделения содержания NT-pro-MNP, зарегистрированная на 21-е и 60-е сутки ИМ соответственно, не обладали сопоставимым с выше указанным прогностическим потенциалом в отношении клинически значимой постинфарктной дилатации в когорте пациентов с Q-ИМ и ФВ, превышающей 40%.

Таким образом, в результате нашего исследования удалось установить, что у пациентов с Q-ИМ с ФВ более 40% и при отсутствии клинических признаков СН III-IV ФК плазменная концентрация NT-pro-MHUP, превышающая в первые сутки развития заболевания 885 пмоль/л обладает наиболее высоким прогностическим потенциалом в отношении возникновения и прогрессирования ранней дилатации полости ЛЖ и снижения его тотальной сократительной способности независимо от индекса WMI, характеризующего тяжесть локального контрактильного дефицита. При этом мониторинг уровня NT-pro-MHUP при отсутствии снижения ФВ ниже 40% без клинических признаков умеренной и тяжелой СН на протяжении 60 суток после формирования ИМ не является необходимым с точки зрения прогнозирования тяжести дилатации полости ЛЖ и редукции его тотальной сократительной способности.

Значение элевации NT-pro-MHUP у пациентов с острым Q-ИМ остается не вполне уточненной. Не определены сроки измерения уровня NT-pro-MHUP, а также возможность краткосрочной прогностической значимости последнего на отдаленный период [21]. В настоящее время в соответствии с рекомендациями FDA оптимальные точки разделения для NT-pro-MHUP, позволяющие диагностировать СН (при наличии клинических проявлений) у пациентов в возрасте 50-75 лет, составляют 900 пг/мл [17]. Для больных более молодого возраста этот уровень ниже и определен как 450 пг/мл. В то же время, у пациентов с Q-ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ прогностический пороговый уровень NT-pro-MHUP в большинстве исследований, проведенных ранее, оказывался существенно ниже. Так, в испытании TACTICS-TIMI 18 последний составлял 240 пмоль/л для NT-pro-MHUP или 80 пг/мл для MHUP [9], а в исследовании, проведенном [16] - 33,3 пмоль/л. Однако, во всех испытаниях удалось установить, что у пациентов с острым ИМ концентрация NT-pro-MHUP не только обладает большей прогностической ценностью в отношении госпитальной летальности, чем традиционные шкалы GRACE, но и при сочетанном использовании способна повышать точность последней [18]. В нашем исследовании прогностическая ценность элевации NT-pro-MHUP в отношении тяжести постинфарктного кардиального ремоделирования не зависела от индекса GRACE и величины WMI.

Таблица 3. Основные кардиогемодинамические характеристики пациентов в зависимости от содержания циркулирующего NT-pro-MHUP

Коварианты	Содержание циркулирующего NT-pro-MHUP, пмоль/л			
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
	1	2	3	4
1-е сутки				
КДО, мл	154,6±4,11	156,9±3,20	157,6±3,00	164,3±3,80; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
КСО, мл	65,7±3,06	76,5±2,88; P <sub>1-2</sub> <0,05	79,1±2,72; P <sub>1-3</sub> <0,05	93,1±2,60; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>3-4</sub> <0,05
УО, мл	88,90±3,28	80,40±3,00	78,50±2,74; P <sub>1-3</sub> <0,05	71,20±3,50; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
ФВ ЛЖ, %	57,5±3,15	51,2±2,75;	49,8±2,60; P <sub>1-</sub>	43,3±2,10; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-</sub>

		$P_{1-2}<0,05$	$_3<0,05$	$_4<0,05; P_{3-4}<0,05$
WMI	$1,31 \pm 0,23$	$1,28 \pm 0,31$	$1,23 \pm 0,12$	$1,12 \pm 0,12$
GRACE индекс	114±15	113±12	113±13	111±10
21-е сутки				
КДО, мл	$158,1 \pm 2,50$	$161,1 \pm 2,20$	$164,8 \pm 2,50;$ $P_{1-3}<0,05$	$168,1 \pm 2,20; P_{1-4}<0,05; P_{2-4}<0,05$
КСО, мл	$78,5 \pm 2,76$	$85,5 \pm 2,44;$ $P_{1-2}<0,05$	$93,3 \pm 2,60;$ $P_{1-3}<0,05; P_{2-3}<0,05$	$96,3 \pm 2,10; P_{1-4}<0,05; P_{2-4}<0,05$
УО, мл	$79,60 \pm 2,90$	$75,60 \pm 2,70$	$72,50 \pm 2,70;$ $P_{1-3}<0,05$	$71,80 \pm 2,50; P_{1-4}<0,05$
ФВ ЛЖ, %	$50,3 \pm 2,69$	$46,9 \pm 2,52$	$44,0 \pm 2,30; P_{1-3}<0,05$	$42,7 \pm 1,98; P_{1-4}<0,05$
WMI	$1,28 \pm 0,3$	$1,25 \pm 0,19$	$1,20 \pm 0,11$	$1,16 \pm 0,10$
60-е сутки				
КДО, мл	$162,4 \pm 2,70$	$162,9 \pm 2,59$	$166,0 \pm 2,61;$ $P_{1-3}<0,05$	$168,8 \pm 2,51; P_{1-4}<0,05; P_{2-4}<0,05$
КСО, мл	$87,3 \pm 2,50$	$88,6 \pm 2,53$	$93,8 \pm 2,47; P_{1-3}<0,05$	$97,9 \pm 2,42; P_{1-4}<0,05; P_{2-4}<0,05$
УО, мл	$75,10 \pm 2,40$	$74,30 \pm 2,27$	$72,20 \pm 2,63$	$70,90 \pm 2,37$
ФВ ЛЖ, %	$46,2 \pm 2,30$	$45,6 \pm 2,36$	$43,5 \pm 2,10$	$42,0 \pm 1,98; P_{1-4}<0,05$
WMI	$1,33 \pm 0,19$	$1,25 \pm 0,26$	$1,21 \pm 0,17$	$1,17 \pm 0,12$

При этом оптимальная точка разделения плазменной концентрации NT-pro-MHUP соответствовала 885 пмоль/л в первые сутки госпитализации. Более низкие значения точек разделения I и II, а также II и III квартилей проявляли меньшую чувствительность, специфичность и позитивную прогностическую ценность, как в первые сутки госпитализации, так и при последующем наблюдении. Кроме того, не было обнаружено достоверных различий между AUC ROC, зарегистрированные для точки разделения плазменной концентрации NT-pro-MHUP в 1-е и 21-е сутки госпитализации. Таким образом, необходимость в мониторинговании уровня NT-pro-MHUP у пациентов в остром периоде ИМ при сохранении ФВ ЛЖ на уровне, превышающем 40%, отсутствует. Полученные данные совпадают с мнениями ряда исследователей о том, что сохранение избыточного циркулирующего уровня NT-pro-MHUP в острый и ранний постинфарктный период у больных с ФВ ЛЖ > 40%-45% является естественным ограничением для интерпретации результатов измерения первого с целью идентификации манифестной дисфункции ЛЖ даже при внезапном появлении диспноэ независимо от вида стратегии, направленной на открытие коронарной артерии [2;6;11]. Тем не менее, изолированное измерение уровня NT-pro-MHUP в первые сутки госпитализации вследствие острого Q-ИМ, давностью не более 72 часов, позволяет достаточно надежно предсказать вероятность возникновения прогностически неблагоприятного кардиального ремоделирования и тенденцию к снижению величины ФВ ЛЖ.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа для содержания циркулирующего NT-pro-MHУП у пациентов с Q-ИМ

ROC-характеристики	Период наблюдения								
	1-е сутки			21-е сутки			60-е сутки		
Точка разделения, пмоль/л	885	691	397	849	599	374	305	231	157
AUC	0,70± 0,013	0,64± 0,011	0,63± 0,012	0,68± 0,012	0,63± 0,009	0,60± 0,010	0,54± 0,015	0,50± 0,013	0,46± 0,014
Чувствительность, %	89	83	81	65,2	56	56	58	56	53,3
Позитивная прогностическая ценность, %	85	81	71,3	81	76	72	76	72	67,7
Специфичность, %	86	83	77,3	77,3	67	63,3	54,3	63,3	61

### Выводы

1. У пациентов с Q-ИМ избыточный уровень NT-pro-MHУП достигает максимальных значений в первые сутки заболевания и сохраняется на избыточном уровне в течение как минимум 60 суток.

2. Элевация циркулирующего уровня NT-pro-MHУП в острый и ранний постинфарктный периоды у больных с сохраненной ФВ ЛЖ является естественным ограничением для идентификации манифестной дисфункции ЛЖ независимо от вида стратегии, направленной на открытие инфаркт-зависимой коронарной артерии.

3. У пациентов с Q-ИМ с ФВ более 40% и при отсутствии клинических признаков СН III-IV ФК плазменная концентрация NT-pro-MHУП, превышающая в первые сутки развития заболевания 885 пмоль/л обладает наиболее высоким прогностическим потенциалом в отношении возникновения и прогрессирования ранней дилатации полости ЛЖ и снижения его тотальной сократительной способности.

4. Прогностическая ценность элевации NT-pro-MHУП в отношении тяжести постинфарктного кардиального ремоделирования не зависела от индекса неблагоприятных клинических исходов GRACE и тяжести локальной контрактильной дисфункции.

### Литература

1. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology / Ibanez B, James S, Agewall S, et al. // European Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 119–177.

2. 2018 focused updates ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Elion M., Antman E. M., [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 110. – P. 82–292.



3. Analysis of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction-Key Concepts and Perioperative Implications/ [Goeddel L.A.](#), [Hopkins A.N.](#), [Fernando R.J.](#) [et al.] // [J Cardiothorac Vasc Anesth.](#) 2019 Jan 11. pii: S1053-0770(19)30058-8. doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.030.
4. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) / Cheitlin M. D., Armstrong W. F., Aurigemma G. P. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 954–970.
5. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / Smith S. C. Jr., Benjamin E. J., Bonow R. O. [et al.] // *Circulation.* – 2011.
6. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood: evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia / Siriwardena M., Kleffmann T., Ruygrok P. [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, N 3. – P. 255–264.
7. Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage / Luckenbill K. N., Christenson R. H., Jaffe A. S. [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 619–621.
8. Detection of cardiac neurohormonal activation complements cardiac troponin for predicting recurrent events in UA/NSTEMI: prognostic utility of BNP in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D. A., de Lemos J. A., Sabatine M. S. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 304A.
9. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D. A., de Lemos J. A., Sabatine M. S. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
10. ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization ESC Clinical Practice Guidelines/ [Franz-Josef Neumann](#), [Miguel Sousa-Uva](#), [Anders Ahlsson](#)/ *European Heart J.*// – 2019. – Vol. 40. – P. 87–165.
11. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction: Will it change how we practice emergency medicine?/ [Alquézar-Arbé A.](#), [Ordóñez-Llanos J.](#), [S Jaffe A.](#) // [Emergencias.](#) -2019.-Vol.31(1)-P. 55-57.
12. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Wijns W., Kolh P., Danchin N. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
13. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
14. Levin E. R. Natriuretic peptides / E. R. Levin, D. G. Gardner, W. K. Samson // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
15. Lewandrowski K. Point-of-care testing for cardiac markers in acute coronary syndromes and heart failure / K. Lewandrowski // *Clin. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 29, N 3. – P. 561–571.

16. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / Omland T., Persson A., Ng L. [et al.] // *Circulation*. –2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
17. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study / Januzzi J.L, van Kimmenade R., Lainchbury J. [et al.] // *Eur Heart J*.- 2006.-Vol. 27.-P. 330.
18. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome / Khan S. Q., Narayan H., Ng K. H. [et al.] // *Clin. Sci*. – 2009. – Vol. 117. – P. 31–39.
19. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / Omland T., de Lemos J. A., Morrow D. A. [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2002. – Vol. 8. – P. 463–465.
20. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / Hama N., Itoh H., Shirakami G. [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1558–1564.
21. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema : a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints // *Stat. Methods Med. Res*. – 2008. – Vol. 17, N 3. – P. 303–340.
22. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / de Lemos J. A., Morrow D. A., Bentley J. H. [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.
23. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, H. D. White // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – P. 2173–2195.
24. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty / Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. [et al.] // *Clin. Cardiol*. – 2000. – Vol. 23. – P. 776–780.

## **РЕАБІЛІТАЦІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З БОЙОВИМИ ТРАВМАТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Степаненко І.В., Попова І.Ю., Лихачова Т.А., Земскова І.П.  
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМНУ»,  
м Київ, Україна

Травматичне ураження головного мозку (ГМ) є важливою проблемою клінічної медицини, що має не тільки медичну, але й соціальну значущість [1, 7, 13]. Останнім часом спостерігається зростання частоти бойової черепно-мозкової травми (БЧМТ) в результаті бойових дій у зоні антитерористичної операції (АТО). Таку травму отримують як військовослужбовці, задіяні на території АТО, так і мирні жителі, які там проживають [12].

При цьому учасники бойових дій піддаються запороговому, за ступенем інтенсивності, впливу чинників екстремальної обстановки, наслідками яких виступають психічні та психосоматичні розлади. Аналіз динаміки травм з 2014 до 2017 року свідчить, що відносно стабільною є частота кульових поранень, зростає мінно-вибухових уражень. Кожне 10-е поранення класифікується як тяжке і вкрай тяжке [12]. В цілому травми голови складають від 33 до 45%, але якщо в 2016 році травми голови становили третину всіх бойових травм, то зараз, через те що змінився характер війни, цей показник збільшився до 40% плюс ще 30% - це так звані «латентні випадки», або контузії [12]. Тобто травми голови складають близько 70% бойових травм, включаючи важкі і легкі. При цьому ЧМТ, що вимагають нейрохірургічного лікування (тобто важкі), складають 22%, а більшість - це «латентні випадки», або контузії, тобто закриті непроникні поранення черепа, які в більшості своїй за об'єктивних обставин в гострому періоді не лікувалися, і становлять велику проблему для постраждалих в майбутньому [3, 11].

Закриті непроникні поранення черепа характеризуються ушкодженням м'яких тканин і кісток при збереженні цілісності ГМ. Такі поранення, як правило, супроводжуються забоем ГМ, субарахноїдальним крововиливом, рідше - епі- або субдуральною гематомою. Ушкодження ГМ при контузії виникають часто і проявляються комоційно-контузійним синдромом з вогнищевими неврологічними симптомами або без таких [3, 11]. У багатьох контужених залишаються стійкі психоневрологічні розлади, зокрема церебрастенія, афективні порушення, дисфорія, тривожно-депресивні стани, нерідко - вестибулярна дисфункція, судоми, психопатія тощо. Наслідки ЗБЧМТ, зокрема ускладнений перебіг післятравматичного періоду, залежать від термінів надання невідкладної кваліфікованої та спеціалізованої допомоги, а також адекватної реабілітації [11], що має сприяти не тільки фізичному відновленню, а й психоневрологічній і соціальній адаптації пацієнтів. Допомогу постраждалим при ЗБЧМТ надають відповідно до стандартів та протоколів ведення хворих із ЧМТ.

У зв'язку з переважанням в структурі захворювання легкої ЗЧМТ [3, 13], слід зауважити, що особливістю її є невідповідність між легко і помірно вира-

женою клінічною симптоматикою в гострому періоді і значно вираженими неврологічними і психологічними порушеннями в віддаленому періоді, з обмеженням працездатності аж до інвалідності, з формуванням "травматичної хвороби головного мозку" [3]. Облігатними клініко-психологічними проявами непроникних поранень черепа і мінно-вибухових контузій головного мозку при ЗЧМТ є вегетативні та когнітивні розлади, однією з причин яких є ураження стратегічно важливої "лімбічної" ділянки головного мозку, яка відповідає за інтелект, пам'ять, поведінку, настрій, тобто ураження цієї області мозку і призводить до когнітивних і психоемоційно-вольових порушень, при яких хворі скаржаться на зниження якості розумової діяльності, розлади пам'яті, сну, психоемоційної активності, депресивні симптоми та ін. [3, 5].

Порушення когнітивних функцій є найбільш поширеними ускладненнями після перенесеної ЧМТ, однак їх відновленню все ще приділяється недостатньо уваги. Частково це пояснюється недооцінкою проблеми когнітивних розладів пацієнтів з ЗЧМТ і важливості профілактики та цілеспрямованої корекції цих розладів. Саме ці завдання виконує когнітивна реабілітація (КР) у комплексі загальноприйнятих реабілітаційних заходів при лікуванні хворих із ЗЧМТ. Згідно з D.I. Katz [15], КР є «комплексом лікувальних заходів, що систематично використовується та спрямовується на покращення когнітивних функцій і поліпшення можливостей пацієнта щодо участі в діяльності, яка була обмежена через розлади однієї або більше когнітивних сфер». КР хворих із гострими травматичними ураженнями ГМ і їх наслідками тісно пов'язана з іншими напрямками реабілітації, включаючи медикаментозну та фізичну терапію, інтеграцію хворого в суспільство, психологічну та просвітницьку роботу з членами його родини. Неадекватне та несистематичне лікування пацієнтів із такими розладами часто є основною причиною тривалої декомпенсації захворювання і розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР), що значно погіршує рівень життя пацієнтів, знижує ефективність їх праці [3, 6].

Медикаментозне лікування постраждалих із ЗЧМТ має бути спрямоване не тільки на запобігання виникненню патологічних змін, а й на відновлення нейрональних структур і мереж [1, 2, 9, 14, 16]. Саме тому питання підбору адекватної терапії при наявності астеновегетативних і когнітивних розладів у пацієнтів, які перенесли ЗБЧМТ, є досить актуальним [4, 3, 11].

**Метою** роботи була оптимізація лікувальної тактики при когнітивних порушеннях у хворих з наслідками ЗБЧМТ середнього ступеня тяжкості на підставі вивчення клініко-когнітивних змін.

Відомо, що в основі патофізіологічного каскаду при ЧМТ лежать гемодинамічні, морфологічні та метаболічні зміни, а основними механізмами розвитку посттравматичних порушень при ЧМТ є окислювальний стрес, ексайтотоксичність, перифокальна деполяризація нейронів, аутоімунний запальний процес і апоптоз. Це потребує застосування для лікування засобів із мультимодальною захисно-репаративною дією, до яких належить, зокрема, Церебролізін - єдиний препарат з доведеною нейротрофічною активністю. Церебролізін - добре вивчений нейротрофічний препарат європейського виробництва («ЕВЕР Фарма»,

Австрія), який містить низькомолекулярні нейропептиди, здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Нейропептиди в складі Церебrolізину діють аналогічно природним нейротрофічним чинникам [16, 17], захищають нервові клітини від нейродегенерації, викликані гіпоксією, ішемією, токсичним ефектом глутамата і бета-амілоїду, справляють виражену нейроімунотрофічну дію, тим самим знижуючи розвиток запальних явищ в тканині, перешкоджають загибелі нейрональних структур, уповільнюють апоптоз, значно збільшують зону проникності гематоенцефалічного бар'єру для глюкози, тобто впливають на всі патофізіологічні механізми розвитку посттравматичних порушень. При гострому або хронічному ушкодженні Церебrolізин стимулює регенераторний потенціал ГМ шляхом модуляції ендогенних, генетично детермінованих процесів, які керуються системою ендогенної захисної активності (ЕЗА) через так звані сигнальні шляхи (signal pathways) [8]. Зокрема, нейротрофічність, нейропротекція, нейропластичність і нейрогенез є найбільш важливими нейробіологічними процесами, які діють спільно в рамках ЕЗА і стимулюють ендогенне відновлення [8, 10]. Багатьма дослідженнями доведено, що завдяки нейротрофічній модуляції процесів нейрогенезу та нейропластичності Церебrolізин підсилює ремоделінг нейроваскулярної одиниці та відновлення функціональної структури нейрональних мереж [1, 8, 13] Завдяки цьому Церебrolізин сприяє прискоренню функціонального відновлення пацієнтів та покращенню наслідків ЧМТ [6, 8, 13] Додаткове призначення Церебrolізину в дозі 10–30 мл на добу вірогідно покращує результати лікування ЧМТ порівняно зі стандартними методами при оцінці на 10-ту і 30-ту добу. За даними клінічних досліджень (зокрема, при інсульті, ЧМТ, хворобі Альцгеймера), застосування Церебrolізину сприяє покращенню когнітивної функції [1, 6, 8, 9, 17].

**Матеріали та методи.** Було обстежено 56 хворих віком від 19 до 47 років із наслідками ЗБЧМТ середнього ступеня тяжкості, з давністю захворювання від 3 місяців до 1,5 року. Усім хворим на 1-й та 14-й день лікування проводилися клініко-неврологічні і інструментальні (КЕЕГ) обстеження, а також нейропсихологічне тестування: тест MMSE, тест запам'ятовування 10 слів, методики Векслера, таблиці Шульте. Усі пацієнти разом із Церебrolізином 20,0 в/в краплинно отримували загальноприйнятту терапію. До обстеження було вибірково включено пацієнтів, у яких судомні напади та епілептиформна готовність ГМ були відсутні.

**Результати та обговорення.** У перший день обстеження хворі скаржилися на загальну слабкість (95,7 %); головний біль (83,7 %); погіршення пам'яті і концентрації уваги (77,2 %); зниження зору (75,0 %), слуху (64,1 %); запаморочення (34,7 %); апатію і сонливість (22,8 %). В неврологічному статусі у більшості хворих мали місце астеничний синдром (93,4 %), когнітивні порушення (90,2 %), цефалгічний (77,1 %), лікворно-гіпертензивний (75 %) синдроми та синдром вегетативної дистонії (69,6 %).

Зміни біоелектричної активності (БА) ГМ у перший день обстеження свідчили про дифузне зниження його функціональної активності, що корелювало зі скаргами хворих на швидку стомлюваність, апатію, сонливість, зниження

пам'яті, уваги, працездатності. Найбільш характерними були також зміни БА мозку у вигляді десинхронного типу електроенцефалограм з уплощенням кривих ЕЕГ зі слабкою вираженістю низькоамплітудної альфа-активності, двобічно-синхронними спалахами повільних хвиль, переважно тета-діапазону, що є свідченням порушення, внаслідок ЗЧМТ, кірково-підкіркових функціональних взаємовідношень і ураження лімбічних відділів головного мозку, які контролюють мнестичні і базисні функції ЦНС. Ці зміни були торпідними і утримувались тривало (табл.1).

Таблиця 1. Характеристики біоелектричної активності ГМ (за даними КЕЕГ)

Характеристики альфа-ритму	Група ЗЧМТ (n=20), %
Регулярний	41.67
Відносно регулярний	26.67
Нерегулярний	16.67
Організований	33.33
Помірно дезорганізований	51.67
Дезорганізований	30
Зональні відмінності збережені	58.33
Зональні відмінності згладжені	41.67

На 14-й день лікування кількість скарг зменшилася на 83,2 %: вони були представлені переважно головним болем значно меншої інтенсивності, сонливістю, загальною слабкістю. Вираженість неврологічної симптоматики на фоні лікування також значно зменшилася (26,4 %).

У перший день обстеження (до початку лікування) інтелектуальна продуктивність в межах норми реєструвалась у 14 (25 %) осіб із наслідками ЗЧМТ середнього ступеня тяжкості, що відповідало 27–30 балам за шкалою MMSE. Когнітивні порушення легкого ступеня вираженості (оцінка за шкалою MMSE становила 26–27 балів) спостерігалися у 24 (42,9 %) обстежених, помірного ступеня тяжкості (показники за шкалою MMSE становили 24–25 балів) спостерігалися у 8 (14,3 %) хворих, значне зниження інтелекту було виявлено у 10 (17,8 %) хворих (оцінка за MMSE менше 24 балів).

На 14-й день лікування, після проведення курсу лікування Церебролізином 20 мл в/в, інтелектуальна продуктивність за шкалою MMSE значно поліпшилася: у 26 (46,4 %) пацієнтів вона знаходилася в межах норми; когнітивні порушення легкого ступеня тяжкості спостерігалися у 16 (28,6 %) осіб; когнітивні порушення помірного ступеня спостерігалися у 10 (17,8 %) хворих; 4 (7,2 %) хворих мали значне зниження інтелекту (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників інтелектуальної продуктивності за даними методики MMSE (% хворих)

Рівень інтелекту	1-й день	14-й день
Норма	25	46,4
Легке зниження	42,9	28,6
Помірне зниження	14,3	17,8
Значне зниження	17,8	7,2

Отже, результати оцінювання за шкалою MMSE пацієнтів із наслідками ЗБЧМТ встановили, що у структурі порушень когнітивних функцій переважали розлади вербальної пам'яті, лічильних функцій і перцептивно-гностичної сфери, які мали позитивну динаміку на фоні терапії Церебролізином.

Вивчення функції вербальної пам'яті в перший день обстеження показало, що у хворих із наслідками ЗЧМТ мають місце різні її розлади. Так, обсяг безпосередньої вербальної пам'яті (після першого зачитування) становив  $5,06 \pm 0,42$  із 10 слів, обсяг відтермінованого відтворення (після п'ятого зачитування) -  $6,04 \pm 0,42$  слова з 10. Продуктивність мимовільного та відтермінованого запам'ятовування вербального матеріалу була знижена порівняно з нормативними даними, що свідчило про наявність у них розладів як короткочасної, так і довготривалої пам'яті. На фоні проведеного лікування (14-й день) продуктивність відтворення 10 слів покращилася на 21% і 24,3% відповідно, та становила  $6,12 \pm 0,41$  слова та  $7,51 \pm 0,41$  слова.

При дослідженні уваги в перший день обстеження у хворих із наслідками ЗБЧМТ спостерігалось звуження обсягу мимовільної уваги від легкого до тяжкого ступеня вираженості, що поєднувалося з порушеннями процесів концентрації та піддавалося корекції у процесі терапії.

Середній час виконання завдання за таблицями Шульте (ефективність роботи) становив  $66,52 \pm 21,42$  с, тобто в середньому в групі обстежених пацієнтів відмічалось збільшення часу, необхідного для виконання завдання, порівняно з нормативними значеннями. Темп виконання завдань за таблицями був нерівномірним. Крива працездатності відрізнялась невисоким початковим рівнем ( $61,43 \pm 19,87$  с - час, витрачений на першу таблицю) з поступовим і неухильним зниженням показників, без помітних коливань у бік поліпшення:  $64,28 \pm 21,14$  с - час, витрачений на другу таблицю;  $67,96 \pm 19,68$  с - час, витрачений на третю таблицю;  $69,62 \pm 21,76$  с - час, витрачений на четверту таблицю;  $68,14 \pm 20,73$  с - час, витрачений на п'яту таблицю. Нерівномірний темп роботи та збільшення кількості помилок із кожною наступною таблицею свідчили про підвищену виснажливість уваги у хворих із наслідками ЗЧМТ. На 14-й день середній час виконання завдань за таблицями Шульте зменшився на 42,7%. Якщо в перший день на виконання завдань пацієнти витрачали в середньому  $72,46 \pm 14,86$  с, то після лікування тривалість зменшилася до  $64,18 \pm 21,13$  с.

Отже, згідно з результатами проведеного нейропсихологічного дослідження, у 50 (89,3%) хворих із наслідками ЗБЧМТ були виявлені різні порушення когнітивних функцій - від легкого до значного ступеня вираженості: розлади вербальної пам'яті - у 40 (71,4%) пацієнтів, порушення зорової пам'яті - у 46 (82,1%) обстежених, розлади уваги - у 52 (92,9%) хворих із наслідками ЗЧМТ. Результати дослідження свідчать, що порушення когнітивних функцій є невід'ємною клінічною складовою функціональних наслідків ЗБЧМТ середнього ступеня тяжкості, та на фоні терапії із застосуванням належних доз Церебролізину мають позитивну динаміку (табл.3).

Таблиця 3. Динаміка відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із ЗБЧМТ під впливом лікування Церебролізином (% хворих)

<b>Когнітивні функції</b>	<b>1-й день</b>	<b>14-й день</b>
Зниження вербальної пам'яті	71,4	39,2
Зниження зорової пам'яті	82,1	32,2
Розлади уваги	92,9	42,8

На підставі результатів дослідження виявлені закономірності формування когнітивних порушень у хворих з наслідками ЗБЧМТ: формування когнітивного дефіциту в обстежених хворих починається зі зменшення обсягів мимовільної уваги, зниження швидкісних характеристик розумових операцій, звуження обсягів запам'ятовування. Зі зростанням давності ЗБЧМТ середнього ступеня тяжкості спостерігається не тільки зростання вищеперерахованих порушень, але й поява нових когнітивних розладів: порушення тривалої вербальної та зорової пам'яті, дефекти селективності мнестичних процесів, порушення процесів концентрації, розподілу та переключення мимовільної уваги, зниження рівня продуктивності розумової діяльності.

Зазначені зміни потребують включення до комплексу терапії препаратів із мультимодальною нейротрофічною дією. Як було відзначено вище, обстежені пацієнти з цією метою отримували препарат Церебролізін по 20 мл в/в краплинно протягом 10-14 діб лікування, що призводило до значного покращення порушених функцій.

### Висновки

Отже, порушення когнітивних функцій є невід'ємною складовою клінічних наслідків ЧМТ, зокрема ЗБЧМТ. Такий когнітивний дефіцит обумовлений порушеннями функціональної структури нейронних мереж внаслідок травматичного ушкодження, та характеризується поліморфізмом і закономірною динамікою. Вплив травматичного ураження ГМ, а також структурних і функціональних змін ГМ при віддалених наслідках ЗБЧМТ на перебіг "травматичної хвороби" ГМ залежить не тільки від ступеня тяжкості травми, а й від комплексу патогенетичної терапії в гострому періоді ЧМТ, у тому числі із застосуванням мультимодальних нейротрофічних засобів (Церебролізін), які здатні прискорювати природні процеси нейровідновлення, а також зменшувати вторинні ураження нейронів. Нейрорегенеративна дія цих засобів полягає у підсиленні нейрональної пластичності та нейрогенезу через нейротрофічні сигнальні шляхи. Нейропротективний ефект, що також модульований шляхом нейротрофічного сигналіngu, спрямований на переривання гіпоксичного каскаду та оксидатного стресу, активацію мікроглії та пов'язаного з нею дисбалансу цитокінів, імунних зсувів, місцевого запалення, порушень мікроциркуляції, трофічної дисфункції та апоптозу. Використання в лікувальній тактиці препарату Церебролізін у хворих із наслідками ЗБЧМТ середнього ступеня тяжкості покращує відновлення порушених неврологічних і когнітивних функцій.



### Список літератури

1. Альварез А. и др. (Alvarez X. Anton, Figueroa Jesus, Muresanu Dafin). Пептидергические средства в лечении травматического повреждения головного мозга // Международный неврологический журнал. - 2013. - № 3(57). - С. 92 -103.
2. Бурчинский С.Г. Нейротрофические и нейропластические аспекты фармакотерапии деменций // Международный неврологический журнал. - 2016. -№ 2(80). - С. 140-146.
3. Григорова И.А. Актуальные аспекты черепно-мозговой травмы //Журн. «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія» № 4 (39), грудень 2016 р.
4. Даминов В.Д., Варако Н.А., Куликова И.С. Нейропсихологическая реабилитация больных с нарушениями программирования, контроля и регуляции деятельности // Материалы I Международного конгресса «Нейрореабилитация-2009»; 2–3 июня 2009. - М., 2009. - С. 46.
5. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. - 2004. - Т. 6, № 2. - С. 149-153.
6. Дамулин И.В. Влияние церебролизина на умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза /Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Мхитрян Э.А.// Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. - №2. – С. 86-89.
7. Деркач Р.В., Гур'єв С.О., Тімошенко Т.В. та ін. Травматизм – глобальна проблема сьогодення // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 19 (416), жовтень 2017р.
8. Куприненко Н.В. Влияние Церебролизина на клинические исходы черепно-мозговой травмы в зависимости от ее степени тяжести // Международный неврологический журнал. -2015. - № 4(74). - С. 105-111.
9. Мищенко В.Н. Применение Церебролизина для лечения посттравматических деменций // Международный неврологический журнал. - 2015. - № 4(74). - С. 70-81.
10. Мурешану Д. и др. (Muresanu Dafin, Buzoianu Anca, Florian Stefan, Tobias von Wild) «Путеводитель» по нейропротекции и нейрорегенерации // Международный неврологический журнал. - 2013. - № 5(59). - С. 61-75.
11. Педаченко Є. Г. Нейротравматизм в Україні // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 19 (416), жовтень 2017 р.
12. Хоменко І. П. Принципи медичної допомоги постраждалим з бойовою травмою та її наслідками // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 19 (416), жовтень 2017 р.
13. Чен Ч. и др. (Chun-Chung CHEN, Sung-Tai WEI, Shiu-Chiu TSAIA, Xian-Xiu CHEN, Der-Yang CHO) Церебролизин усиливает восстановление когнитивных функций у пациентов с легким травматическим повреждением головного мозга: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование // Международный неврологический журнал. - 2013. - № 6(60). - С. 115-121.
14. Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: The search continues // Arch. Neurol. - 2001. - Vol. 58. - P. 1553-1555.
15. Katz D.I., Ashley M.J., O'Shanick G.J., Connors S.H. Cognitive rehabilitation: the evidence, funding and case for advocacy in brain injury. McLean, VA: Brain Injury Association of America, 2006.
16. Maas A.I. Neuroprotective agents in traumatic brain injury //Expert Opin. Investig. Drugs. - 2001. - Vol. 10. - P. 753-767.
17. Ladurner G., Kalvach P., Mossler H. and the Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // J. Neural. Transm. - 2005. - Vol. 112. - P. 415-428.

## ПРОБЛЕМА ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОТЕРАПІЇ ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Олійник С. В., Кран О. С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Актуальність проблеми.** Виникнення більшості захворювань організму людини, насамперед, пов'язано зі значним зниженням імунної системи, що представляє собою актуальну проблему охорони здоров'я у зв'язку з широким розповсюдженням інфекційних хвороб, щорічним ростом імунодефіциту (ІД) та глобальним негативним впливом на якість життя людей. Високі темпи життя, зростаючий рівень нервового напруження, збільшення забруднення навколишнього середовища промисловими відходами і отрутохімікатами, підвищення радіаційного фону, обмеження фізичного руху, зловживання медикаментозними засобами, алкоголем, тютюном та ін. є наслідком негативного впливу на здоров'я населення країни та соціальний розвиток суспільства в цілому.

На теперішній час для фармакотерапії ІД станів у більшості випадків застосовують препарати синтетичного походження, які проявляють значну кількість побічних ефектів. Альтернативною групою по відношенню до вище зазначених засобів є препарати, які виготовлені з натуральної сировини природного походження, зокрема продуктів бджільництва (ПБ) – перги та меду порошкоподібного (МП), що проявляють широкий спектр фармакологічної активності (протівірусної, антимікробної, протизапальної, антиоксидантної, репаративної, капіляррозміцнювальної, адаптогенної та ін.), є безпечними та нешкідливими для організму людини.

Вирішенням цієї проблеми займалися видатні вітчизняні вчені, в тому числі і провідні науковці НФаУ, а саме: проф. О. І. Тихонов, проф. Т. Г. Ярних, проф. Л. Г. Алмакаєва, проф. О. С. Шпичак, А. В. Ємельянов, Б. Т. Кудрик та ін.

У зв'язку з цим, створення природного імуномодулюючого препарату на основі перги та МП у формі капсул імуномодулюючої та антимікробної дії для профілактики та лікування ІД є актуальним завданням медицини та фармації.

Проблема імунотерапії становить інтерес для лікарів практично всіх спеціальностей у зв'язку з неухильним зростанням інфекційно-запальних захворювань, схильних до хронічного і рецидивного перебігу на фоні низької ефективності проведеної базової терапії, злоякісних новоутворень, аутоімунних і алергічних захворювань, системних захворювань, вірусних інфекцій, які обумовлюють високий рівень захворюваності, смертності та інвалідності [1, 2, 3].

Крім соматичних та інфекційних захворювань, поширених серед людей, на організм людини негативно впливають соціальні (недостатнє і нераціональне харчування, житлові умови, професійні шкідливості), екологічні фактори, медичні заходи (оперативне втручання, стрес тощо), при яких в першу чергу страждає імунна система, виникають вторинні імунодефіцити [1, 4, 5].

Незважаючи на постійне удосконалення методів і тактики проведеної базової терапії хвороб і використання препаратів глибокого резерву із залученням

немедикаментозних методів впливу, ефективність лікування залишається на досить низькому рівні. Найчастіше причиною цих особливостей у розвитку, перебігу і результаті захворювань є наявність у хворих тих чи інших порушень з боку імунної системи.

Дослідження, проведені в останні роки в багатьох країнах світу, дозволили розробити і провадити в широку клінічну практику нові комплексні підходи до лікування та профілактики різних нозологічних форм захворювань з використанням імуноотропних препаратів спрямованої дії з урахуванням рівня і ступеня порушень в імунній системі.

Важливим аспектом у попередженні рецидивів і лікуванні захворювань, а також у профілактиці імунодефіцитів, є поєднання базової терапії з раціональною імунокорекцією. Зараз одним із актуальних завдань імунофармакологів є розробка нових препаратів, що поєднують в собі такі найважливіші характеристики як ефективність і безпека застосування.

Імунітет – захист організму від генетично чужорідних агентів екзогенного і ендогенного походження, спрямований на збереження і підтримку генетичного гомеостазу організму, його структурної, функціональної, біохімічної цілісності та антигенної індивідуальності [1, 6].

Імунітет є однією з найважливіших характеристик для всіх живих організмів, створених у процесі еволюції. Принцип роботи захисних механізмів полягає у розпізнаванні, переробці та елімінації чужорідних структур. Захист здійснюється за допомогою двох систем – неспецифічного (вродженого, природного) і специфічного (придбаного) імунітету. Ці дві системи являють собою дві стадії єдиного процесу захисту організму.

Неспецифічний імунітет виступає як перша лінія захисту і як заключна її стадія, а система набутого імунітету виконує проміжні функції специфічного розпізнавання і запам'ятовування чужорідного агента та підключення потужних засобів вродженого імунітету на заключному етапі процесу.

Система вродженого імунітету діє на основі запалення і фагоцитозу, також захисних білків (комплемент, інтерферони, фібрoneктин та ін.). Ця система реагує лише на корпускулярні агенти (мікроорганізми, чужорідні клітини тощо) і токсичні речовини, що руйнують клітини і тканини, вірніше, на корпускулярні продукти цієї руйнації.

Друга і найбільш складна система набутого імунітету ґрунтується на специфічних функціях лімфоцитів, клітин крові, які розпізнають чужорідні макромолекули і реагують на них або безпосередньо, або виробленням захисних білкових молекул (антитіл). Органи імунної системи ділять на первинні (центральні) і вторинні (периферичні). До первинних (центральної) належать виличкові залози і сумка Фабриціуса, виявлена лише у птахів. У людини роль сумки Фабриціуса виконує кістковий мозок, що постачає стовбурові клітини-попередники лімфоцитів. Обидва центральних органи імунної системи є місцями диференціювання популяцій лімфоцитів. Тимус постачає Т-лімфоцити (тимусозалежні лімфоцити), а в кістковому мозку утворюються В-лімфоцити [1, 2, 3, 7].

Набуті (вторинні) імунодефіцити зустрічаються набагато частіше за первинні. Зазвичай вторинні імунодефіцити розвиваються на фоні дії на організм несприятливих чинників довкілля або різних інфекцій. Як і у разі первинних імунодефіцитів при вторинних імунодефіцитах можуть порушуватися або окремі компоненти імунної системи, або вся система в цілому. Більшість вторинних імунодефіцитів (окрім імунодефіциту, викликаного ВІЛ-інфекцією) є оборотними і добре піддаються лікуванню. Нижче розглянемо детальніше значення різних несприятливих чинників у розвитку вторинних імунодефіцитів, а також принципи їх діагностики і лікування.

Як і первинні, так і вторинні імунодефіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Набутий (вторинний) імунодефіцитний стан – це порушення імунної системи, що розвиваються в постнеонатальному періоді або у дорослих і не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном «*вторинний (набутий) імунодефіцит*» слід розуміти порушення імунітету, які виникають в результаті соматичних та інших хвороб, а також інших чинників і мають клінічні прояви [8, 9].

*Набутий (вторинний) імунодефіцит* – це клініко-імунологічний синдром:

а) що розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи;

б) що характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і/або неспецифічних чинників імунорезистентності;

в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, аутоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття набутого (вторинного) імунодефіциту витікають такі його особливості.

1. Порушення в системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я, як в клінічному, так і в імунолібораторному відношенні. Це можна з'ясувати у бесіді з хворим.

2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухливі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати і «підстраховувати» один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі повинні носити не лише кількісний характер. Слід оцінювати також функцію тих або інших клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості, наприклад НК-клітин, компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції – це, безумовно, найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.

4. Порушення в системі імунітету можуть зачіпати показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто природженого (природного) імунітету [12, 13, 14].

5. Порушення в системі імунітету характеризуються пригнічувальним ураженням одного з ланцюгів імунітету (клітинного, гуморального, комплементарного або фагоцитарного), інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило, компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.

6. Як правило, на прийом до лікаря потрапляє хворий, у якого вже є клінічні ознаки вторинного імунодефіциту, наприклад хронічна, резистентна до традиційної терапії, інфекційно-запальна патологія. У цьому випадку потрібне активне втручання клінічного імунолога. Проте, важливо націлити лікаря на те, що в деяких, у так званих практично здорових осіб, можуть бути виявлені імуно-лабораторні ознаки вторинного імунодефіциту, які супроводжуються лише непрямыми клінічними ознаками, наприклад підвищеною втомою, яка ще не набула хронічного характеру. У цьому випадку краще говорити про транзиторні зміни в імунограмі, не підкріплені клінікою і які в багатьох випадках не вимагають призначення імуноотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі потребують повторного спостереження. У такому разі слід пам'ятати, що ця людина перебуває в зоні ризику розвитку тієї або іншої патології, пов'язаної з вторинним імунодефіцитом: інфекційної, аутоімунної, алергічної, онкологічної та ін. У той же час, приналежність до «зони ризику» – це ще, на щастя, оборотна ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом проведення імунореабілітаційних заходів [3, 10, 11].

Серед вторинних імунодефіцитів виділені три форми:

- 1) набута;
- 2) індукована;
- 3) спонтанна.

*Набутою формою* вторинного імунодефіциту є синдром набутого імунодефіциту (СНІД), що розвивається в результаті ураження імунної системи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

*Індукована форма* вторинного імунодефіциту виникає в результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а так само порушення імунітету, що розвиваються повторно відносно до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

*Спонтанна форма* вторинного імунодефіциту характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона проявляється у вигляді хронічних, часто рецидивних інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, додаткових пазух носа, уrogenітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовно-патогенними) мікроорганізмами. Тому хронічні, часто рецидивні, уповільнені, такі, що важко піддаються лікуванню тради-

ційними засобами, запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунодефіцитного стану. У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунодефіциту.

*Види імунодефіцитів (залежно від етіологічного чинника):*

- уточнений (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, з указівкою конкретного діагнозу захворювання, що його викликало);
- не уточнений (криптогенний, або есенціальний, або ідіоматичний, або спонтанний – виставляється за відсутності будь-якого етіологічного чинника).

*Види уточнених імунодефіцитів:*

- інфекційний імунодефіцит формується в результаті дії інфекційного збудника, зокрема умовно-патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибковий, гельмінтний);
- токсичний імунодефіцит розвивається за умов тривалого впливу екзо- і ендотоксинів, ксенобіотиків та ін. (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендогенний, опіковий тощо);
- метаболічний імунодефіцит розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, зокрема порушення кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування тощо);
- фізичний імунодефіцит розвивається в результаті тривалої дії на організм людини іонізаційного і ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо;
- психогенний імунодефіцит розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перенавантаження, стресів, захворювань ЦНС тощо;
- посттравматичний імунодефіцит (у т.ч. операційний) розвивається за умов важких великих травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрати, лімфореї тощо [1, 15].

*Типи дефектів імунної системи:*

- лімфоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імунної системи;
- гуморальний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імунної системи, зокрема продукції імуноглобулінів;
- фагоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами клітин (моноцити/макрофаги, гранулоцити) імунної системи, що фагоцитують;
- комплементарний імунодефіцит характеризується стійкими змінами рівня і активності компонентів комплементу;
- комбінований імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників кількох (двох або більше) ланок імунної системи. Доцільно виділяти дефект імунної системи (наприклад, комбінований дефект з переважанням лімфоцитарного).

*Класифікація вторинного імунодефіциту при клінічній формі:*

- аутоімунна форма характеризується відповідними клінічними і лабораторними даними (гіпергамаглобулінемією, підвищеним рівнем ЦІК тощо);
- алергічна форма (ІgЕ-залежний, реагінний) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри і слизових оболонок в першу чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) і лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень ІGE тощо);
- імунопроліферативна форма характеризується формуванням пухлин в різних органах і системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдно-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, аденоїдів, тимуса, пейєрових бляшок тощо;
- паранеопластична форма характеризується порушенням функціонування імунної системи в онкологічних хворих у результаті дії пухлини на організм і ураження імунної системи після використання протибластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення тощо);
- нейрогенна форма (синдром хронічної втоми, нейроімунноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах тощо);
- змішана форма – характеризується наявністю у хворого двох або більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної) [5, 9].

Оскільки вторинні ІД проявляються інфекційними ускладненнями, то протимікробна терапія посідає ключове місце в їх лікуванні. Вибір препаратів залежить від виду мікрофлори і особливостей вторинного ІД. Проте часто потрібна комплексна терапія через наявність асоціацій мікроорганізмів.

Антимікробні засоби не лише зменшують дозу інфективних агентів, а також, руйнуючи їх, створюють «аутовакцини», що стимулюють систему імунітету. Протівірусні препарати, що перешкоджають реплікації вірусів, звільняють їх нуклеїнові кислоти для індукції інтерферонів, а капсидні білки для активізації антитілогенезу.

Антибактеріальні препарати, руйнуючи бактерії, звільняють структури, розпізнавані клітинами і гуморальними чинниками природженого імунітету: ліпополісахариди, пептидоглікани та інші, які активують імунітет, формування адаптивного імунітету. Особливо ефективні препарати, які не лише не пригнічують, але і самі стимулюють розвиток імунітету.

При вторинному ІД бактерійні інфекції часто рецидивують. Лікування включає основний курс і підтримувальну терапію. Використовуються принципи раціональної антибактеріальної терапії. Тривалість антибіотикотерапії перевищує в 2-3 рази період лікування звичайних хвороб. Застосовуються високі дози антибіотиків широкого спектру дії, їх комбінації, тривалі курси кожного препарату (до 10-14 днів при його ефективності). Купірування загострень бактерійних інфекцій досягається, як правило, послідовним проведенням 2-3 і більше курсів антибіотикотерапії, загальною тривалістю не менше 4-5 тижнів. Тривалість лікування одним препаратом складає від 10 до 21 дня [10, 11].

Таким чином, комбінуючи різні препарати (краще заздалегідь тестуючи їх *in vitro* з лейкоцитами хворого на предмет відновлення експресії рецепторів і

функціональної активності), можна складати схеми імунокоригувальної терапії для кожного конкретного випадку. Обов'язкова умова проведення імунореабілітації – імунологічний контроль за її ефектом. Виконуючи її, слід пам'ятати про терміни настання цього ефекту у кожного використовуваного препарату і не поспішати відмінити препарат, замінюючи його іншим, навіть якщо вони відносяться до однієї і тієї ж групи за імунологічною дією. Відновлення імунологічної компетентності організму – це тривалий процес, що вимагає вдумливого і обов'язково науково обґрунтованого підходу до питань терапії з урахуванням особливостей клінічних проявів нині і причинно-значимій патології.

У тих випадках, коли немає реальної можливості провести імунологічне обстеження хворого для ідентифікації імунного дефекту і підбору коригувальної терапії (наприклад, в умовах сільського регіону), можна рекомендувати до практичного використання терапевтичні комплекси реабілітації, застосовані на клінічних даних про хворого.

Загальними в комплексній реабілітації усіх видів вторинного ІД незалежно від клінічних проявів являється призначення повторних курсів вітамінізованих кисневих коктейлів, трав, що містять вітамінні комплекси і біоеlementи, таких як лист кропиви, плоди брусниці, шипшини, чорної смородини, лісової суниці, чорниці та ін. Практично усім дітям і більшості хворих показані імунологічні адаптогени: елеутерокок, аралія, женьшень, заманиха, лимонник, золотий корінь, лепеха, які можна призначити у вигляді настоїв і екстрактів. У цьому аспекті найбільш перспективними в плані природних біологічно активних речовин, необхідних для імунотерапії всіх вторинних імунодефіцитних станів організму є продукти бджільництва, особливу увагу з яких заслуговують перга та мед.

### Висновки

1. Проведені дослідження підтверджують актуальність створення вітчизняного імуномодулятора на основі продуктів бджільництва – перги та меду порошкоподібного як нових діючих субстанцій та є підставою для подальшого наукового пошуку з розробки і впровадження в медичну та фармацевтичну практику оригінальних апітехнологічних препаратів.

2. Показано, що перга та мед порошкоподібний є перспективними субстанціями для профілактики імунодефіцитів, які в свою чергу призводять до частих гострих респіраторних захворювань.

### Література

1. Вельтищев Ю. Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. М. : НИИ педиатрии и хирургии, 1996. 80 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. К. : Здоров'я, 2002. С. 79-95, 292-306.
3. Дранник Г. М., Гриневич Ю. Я., Дизик Г. М. Иммунотропные препараты. Київ : Здоров'я, 1994. 288 с.



4. Імуномодулюючий лікувально-профілактичний засіб: пат. 113644 України, № U201607589; заявл. 11.07.2016; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 3. 4 с.
5. Кудрик Б. Т., Тихонов О. І., Башура О. Г. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодельючих лікарських засобів. Фармац. Журн. 2015. № 5. С. 30-35.
6. Benefits from immunization during the vaccines for children Program Era — United States, 1994–2013 / C. G. Whitney, F. Zhou, J. Singleton, et al. MMWR, 2014. Vol. 63, № 16. P. 352-355.
7. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004. Vol. 93, № 1. P. 45-54.
8. Cox B., Huser B. Moisture level and color of honey, *Am. Bee J.* 1996. Vol. 136. P. 253-257.
9. Ihnat M. Biological reference materials for quality control of elemental composition. *Analytical Data J. of Radioanalytical and Nuclear Chem.* 2000. Vol. 245, № 1. P. 65-72.
10. Leane M, Pitt K, Reynolds G. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharm. Dev. Technol.* 2015. Vol. 20 (1). P. 12-21.
11. Mangal T. D., Aylward R. B., Grassly N. C. The potential impact of routine immunization with inactivated poliovirus vaccine on wild-type or vaccine-derived poliovirus outbreaks in a posteradication setting. *Am. J. of Epidemiol.* 2013. Vol. 178, № 10. P. 1579-1587.
12. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes increases tumor microvessel leakiness and improves therapeutic efficacy in combination with cisplatin / S. Strieth, M. E. Eichhorn, A. Werner, et al. *Clinical Cancer Research*. 2008. Vol. 14, № 14. P. 4603-4611.
13. Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic Echinacea extract formulated in softgel capsules / S. Dall'Acqua, B. Perissutti, I. Grabnar, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015. Vol. 97(Pt A). P. 8-14.
14. Qualitative and quantitative analysis of flavonoids and identification of phenolic acids from a propolis extract / B. Vennat, D. Gross, A. Arvouet-Grand, et al. *J. de pharmacie de Belgique*. 1995. № 50(5). P. 438-444.
15. Summary: Global immunization coverage in 2012. Geneva : World Health Organization, 2014. 4 p.

## ГУМАНІТАРИЗАЦІЯ ЕКОЛОГІЧНОЇ ОСВІТИ ТА ОСВІТИ ДЛЯ СТАЛОГО РОЗВИТКУ

Філянїна Н.М., Сїнявіна Л.В., Долга О.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

В період зтяжної екологічної кризи суспільство дедалі більше уваги приділяє екологічній освіті та вихованню. Поняття екологічної освіти було запроваджено в широкий обіг у 1960-ті роки, а становлення екологічної освіти відбувалося в загальному річищі екологістського та природоохоронного руху [15].

Питанням становлення екологічної освіти присвячено чимало досліджень, наукових семінарів, конференцій тощо. Важливість екологічної освіти в подоланні екологічних криз зафіксована в документах міжнародних форумів найвищого рівня.

Уперше системно основні принципи екологічної освіти були сформульовані в Декларації та рекомендаціях Тбіліської міжурядової конференції з проблем навколишнього середовища та розвитку (1977 р.), організованої ЮНЕСКО та ЮНЕП. Зокрема, в Декларації окреслено основні цілі екологічної освіти, а саме: 1) розвиток чіткого розуміння та почуття стурбованості щодо економічної, соціальної, політичної та екологічної взаємодії в міських та сільських регіонах; 2) надання кожній людині можливість отримувати знання, засвоювати цінності, виявляти відносини, брати на себе зобов'язання и набувати навички, необхідні для збереження та покращення навколишнього середовища; 3) створення нових типів поведінки окремих осіб, груп і суспільства в цілому щодо навколишнього середовища.

Відтоді завдання навчальних програм, пов'язаних з усвідомленням взаємозалежності людини та природи, набуття знання про природу та про впливи людські діяльності на довкілля, формування ставлення до природи, збагачення досвіду спілкування з природою та екологічно дружніх навичок, а також залучення до природоохоронної діяльності суспільства є наскрізними темами, включеними до сфери екологічної освіти. Разом із тим з 1970-х років спостерігається зміщення акцентів з царини біофізичного довкілля (тобто живої та неживої природи) до більш широкого розуміння довкілля, що містить:

по-перше, природу, природні компоненти; по-друге, створене й видозмінене людиною довкілля, включно з технічними і технологічними засобами (техногенне середовище); по-третє, соціальне середовище з усіма його економічними, політичними, культурно-соціальними, морально-етичними та естетичними складовими.

Ці три аспекти визначають як основу концепції сталого (збалансованого) розвитку: довкілля, суспільство й економіку. Поступово на міжнародному рівні та в діяльності низки міжурядових організацій, насамперед ЮНЕСКО та ЮНЕП, цілі і завдання екологічної освіти були замінені цілями і завданнями освіти для сталого (збалансованого) розвитку, а концепції екологічної освіти та освіти для сталого розвитку перебувають в стані суперечності [15].

Необхідність переорієнтації освіти загалом на питання сталого розвитку дискутувалася під час Конференції з освіти та розвитку в Ріо-де-Жанейро (1992 р.) і була політично зафіксована в підсумкових документах конференції. У програмі дій «Порядок денний на XXI століття» («Agenda 21») завдання освіти було визначено як «процес, за допомогою якого людина і суспільство можуть повною мірою розкрити свій потенціал. Освіта має вирішальне значення у сприянні сталому розвитку і розширенні можливостей країн у вирішенні питань навколишнього середовища і сталого розвитку» [7, с. 327].

Із метою практичного впровадження цього положення на 57 сесії Генеральної Асамблеї ООН у грудні 2002 року було ухвалено рішення проголосити 2005–2014 роки Декадою освіти для сталого (збалансованого) розвитку (DESD), а ЮНЕСКО визнано провідною міжнародною організацією, на яку покладено впровадження завдань декади. Підсумкові документи Конференції ООН зі сталого (збалансованого) розвитку (United Nations Conference on Sustainable Development, або «Ріо+20»), що відбулась у червні 2012 року, також підтвердили важливість освіти та освітніх інститутів для досягнення цілей сталого розвитку.

Освіта для сталого (збалансованого) розвитку є необхідною складовою політичного та освітнього життя сучасного суспільства, а отже, й процесу неперервного навчання. На порядку денному стоїть питання як про включення принципів сталого розвитку в освітній процес, так і про використання потенціалу освіти для досягнення цілей сталого розвитку.

Незважаючи на те, що екологічна освіта й освіта для сталого (збалансованого) розвитку задекларовані як пріоритетні напрями суспільної діяльності, на шляху їх ефективної та результативної реалізації постають значні перешкоди методологічного характеру, зокрема, пов'язані із визначенням обох форм освіти та їх взаємозв'язку, а також методологічної ролі наук про природу, про суспільство і про людину в обґрунтуванні концепції сталого (збалансованого) розвитку та освітньої діяльності, спрямованої на її реалізацію.

**Матеріали та методи.** Розглянемо методологічні засади формування освіти для сталого (збалансованого) розвитку та її співвідношення з екологічною та гуманітарною освітою. Актуальність такої постановки питання впливає безпосередньо із наведеного вище визначення освіти як засобу, за допомогою якого суспільство найповніше зможе розкрити свій потенціал. Відповідно, освіта для сталого розвитку не може бути редукована до якогось одного виду освіти.

Водночас у дослідженнях, присвячених освіті для сталого (збалансованого) розвитку, нерідко прослідковується тенденція ототожнення її з екологічною освітою, а завдання освіти для сталого розвитку та завдання екологічної освіти практично збігаються. Також немає визначеності стосовно співвідношення екологічної освіти та освіти для сталого (збалансованого) розвитку. Такий висновок, зокрема, можна зробити на основі аналізу матеріалів науково-практичної конференції «Національна система освіти для збалансованого розвитку» (24 квітня 2012 рік) [5]. Наприклад, одні автори розглядають екологічну освіту

як основу освіти для збалансованого розвитку [14] чи інструмент досягнення сталого (збалансованого) розвитку [11], інші вважають принципи збалансованого розвитку підґрунтям для екологічної освіти [1]. Загалом дискусії щодо співвідношення екологічної освіти та освіти для сталого розвитку мають тривалу історію та постійно порушуються в різних політичних, наукових, освітянських колах, тому на них варто зупинитися докладніше.

**Результати та їх обговорення.** Поняття освіти для сталого розвитку є ширшим за екологічну освіту, оскільки визначення сталого розвитку включає, крім екологічного, економічного та соціального складники і спрямоване на людину й суспільство. Подолання ж екологічної кризи, як було показано в попередніх підрозділах, неможливе без подолання гуманітарної та антропологічної криз, тому освіта для сталого (збалансованого) розвитку не може бути редукована до екологічної освіти, так само як екологічна освіта – до одного з розділів природничо-наукової освіти.

Освіта для сталого (збалансованого) розвитку обов'язково має брати до уваги людину та суспільство. Тобто освіта для сталого розвитку повинна включати й гуманітарний аспект. Гуманітарні знання необхідні для обґрунтування як концепції сталого розвитку, так і концепції екологічної освіти, оскільки вони дозволяють осмислити глибинні засади людського буття, духовності й моралі, сформувати систему цінностей, що відповідає цілям сталого розвитку.

Отже, постає методологічне завдання гуманітаризації двох рівнів освіти – гуманітаризації екологічної освіти та гуманітаризації освіти для сталого розвитку. Втім ця ситуація цілком вписується в характеристики постнекласичної науки, якій притаманне інтенсивне використання наукових знань практично в усіх сферах суспільного життя, а на передній план дедалі частіше виходять міждисциплінарні та проблемно орієнтовані форми дослідної діяльності та їх людиновимірність [9]. Крім того, до характеристик постнекласичних досліджень належить і тісніша взаємодія та взаємопов'язаність природничо-наукових і гуманітарних досліджень. Дослідниками також показана гуманістична направленість сучасного природознавства, що робить його відкритим для впливу з боку гуманітарної, культурної сфери [4].

Освіта за своєю природою належить до гуманітарної сфери, і тому жодна освітня галузь не може абсолютно абстрагуватися від гуманітарних знань. Проте гуманітарне обґрунтування освіти для сталого розвитку та екологічної освіти ускладнюється такими обставинами: складність сучасної екології, яка з вузької біологічної дисципліни перетворилася на комплекс міждисциплінарних досліджень із потужними виходами на гуманітарну проблематику; складність сучасних гуманітарних знань і гуманітарної освіти; складність і комплексність концепції сталого (збалансованого) розвитку.

Окрім зазначених чинників, обґрунтування та розроблення концепції освіти для сталого (збалансованого) розвитку в Україні, яка все ще залишається частиною пострадянського простору, ускладнюється тією обставиною, що гуманітарна наука й гуманітарна освіта мають позбутися спадщини використання їх з ідеологічною метою. Гуманітарні знання і гуманітарна освіта,

зауважує М. Кисельов, використовувалися тривалий час для обґрунтування таких ідеологем, як «науково-технічна революція», «формування нової людини», «всебічне врахування людського чинника в соціалістичному будівництві» тощо [4, с. 96]. До цього переліку можна також додати комуністичний план перетворення природи, наслідки реалізації якого значною мірою спричинили масштабні екологічні катастрофи, найбільшою серед яких є Чорнобильська катастрофа, та глибоку екологічну кризу.

Унаслідок підміни наукових понять ідеологемами межа між науковим аналізом та ідеологічними конструкціями виявилася розмитотою, а розвитку самого гуманітарного знання, осмисленню його специфіки та природи приділялося недостатньо уваги [4, с. 96-97]. Водночас ідеологічного тиску зазнало й природознавство, внаслідок чого оголошувалися ворожими та заборонялися цілі напрями наукових досліджень (генетика, етологія, біологія людини тощо) та виправдовувалося волонтаристське втручання в природу під гаслами комуністичних планів перетворення природи.

Отже, на часі питання виведення як природничих, так і гуманітарних наук зі сфери ідеології та здійснення об'єктивного аналізу взаємодії наук про природу і наук про людину, а також визначення засад практичного використання наукових знань для подолання екологічної й антропологічної кризи та переходу на засади сталого розвитку.

Слід зауважити, що для розв'язання цих питань на вітчизняних теренах попередніми дослідженнями були створені певні методологічні передумови, які не втратили свого значення й дотепер. Вивчення проблеми взаємодії гуманітарних і природничих знань та гуманітаризації останніх досить активно здійснювалося в 1980-ті роки в СРСР, коли, по-перше, став незаперечним глобальний характер екологічних криз, а реалізація попередніх планів комуністичного перетворення природи зазнала краху й обернулася екологічними катастрофами, по-друге, стало зрозуміло, що неможливо ігнорувати природний, біологічний складник життя людини. Варто згадати дослідження І. Фролова, Р. Карпінської, І. Лісєєва, Н. Депенчук, К. Ситника, М. Кисельова, В. Крисаченка та ін. Найбільша увага цими дослідниками приділялася аналізу взаємодії біології як науки, що безпосередньо пов'язана із дослідженням природи людини й умов її існування, та гуманітарних знань, співвідношенню біологічного та соціального в природі людини, створення єдиної науки про людину тощо.

«Природознавство, і насамперед біологія (особливо генетика), – стверджував І. Фролов, – стало одним із основних джерел «проекцій у майбутнє» людини і людства. Філософія тепер змушена значно більше рахуватися з цими «проекціями», залишаючи за собою право судити про них, спираючись на власний досвід і аналіз соціальної дійсності в її конкретних виявах в історичному просторі та часі» [8, с. 17].

Результатом цих досліджень став висновок про те, що рівень гуманітаризації біологічного знання (а отже, й екологічного знання, що тривалий час розглядалося як підрозділ знання біологічного), тобто його

орієнтованість на розуміння людини, відбиває рівень його гуманізації на внутрішньому дисциплінарному рівні. Водночас зростає вплив біології на формування гуманістичних орієнтацій наукового знання в цілому, який особливо яскраво унаочнюється в наші дні.

Наприклад, О.Суворова звертає увагу на такі підстави для посилення взаємозв'язку між біологічними та соціогуманітарними знаннями [10, с. 142]:

наявність подібних характеристик об'єкта пізнання (систем високого ступеня складності, що розвиваються) та необхідність урахування їх різноманітності й еволюційної мінливості;

високий ступінь аксіологічної напруженості обох типів знань;

наявність «суміжних», «стикових» галузей дослідження, до яких належать проблеми природного й соціального в людині та природних передумов становлення соціальних форм організації життя людей.

Особливої актуальності біологічні дослідження набувають у контексті екологічної проблематики, оскільки «виводять дослідників на вивчення соціоприродних систем – їх формування й розвитку, цілеспрямованого конструювання та прогнозованої зміни, а також зумовлює постановку проблеми коеволюції людини та природи» [10, с. 143]. Пізніше ми докладніше зупинимося на аксіологічних аспектах біологічного й екологічного знання і концепції коеволюції. Але для нас є принципово важливим урахування цих аспектів, що безпосередньо пов'язані з розумінням змісту концепції сталого (збалансованого) розвитку.

В одній зі своїх останніх статей російська дослідниця Р. Карпінська писала: «Окрім безпосередньо утилітарного смислу, біологічне знання дає радість причетності до різнобарвного світу живого, розсуває цим відчуттям причетності горизонти буденності, сприяє розвитку моральнісного відчуття та естетичного смаку... Гуманістичний лад світогляду в усі часи був невіддільний від усвідомлення причетності людини до всього живого» [3].

Тому, на переконання дослідниці, наголошування кардинальної відмінності між природничими та гуманітарними знаннями унеможливорює розв'язання сучасних життєво важливих комплексних проблем. Відповідно, м'який вплив гуманітарної сфери на природознавство, особливо на біологію та екологію, неминуче посилюватиметься. Причому найбільшою мірою це стосується екологічних знань. «Саме тут, – зазначає Р. Карпінська, – виявляється «жорсткий» вплив гуманістичних ідей на цілі дослідження, на його засоби, створюються науково-дослідні програми іншого якісного типу, ніж у власне біологічних науках» [3].

Із таким висновком солідаризується й український філософ М. Кисельов, який вважає, що сьогодні гостро постає потреба у всебічному врахуванні цілісності людської природи з її матеріальними і духовними характеристиками та «вписування» феномена людини в континуум природного довкілля. Цьому може сприяти реабілітація поняття «натуралізм», за допомогою якого описують цілісне світовідчуття, орієнтоване на реальний «життєвий світ» з усіма його ознаками та властивостями, а не як визначення однобічного природознавчого

підходу до дослідження складних явищ людської життєдіяльності. У натуралізмі, на думку М. Кисельова, перетинаються «натуралізація людини» та «гуманізація природи» [4, с. 99–100].

Отже, потреба гуманітаризації та гуманізації екологічних знань відповідає запитам сучасності, а методологічною підставою для цього є відмова від протиставлення природничо-наукової та гуманітарної сфер на користь з'ясування їх доповнювального характеру. Такий підхід сприяє цілісному освоєнню дійсності, бо очевидно, що природничі чи гуманітарні науки поодиночі не спроможні ані повністю описати, ані розв'язати складні проблеми, а потребують взаємодії заради вироблення комплексного підходу, який передбачений визначенням концепції сталого (збалансованого) розвитку.

Але подолання бар'єра між природничими та гуманітарними знаннями не може відбуватися шляхом нав'язування стандартів природничо-наукового пізнання в гуманітарні науки чи навпаки, оскільки природничі та гуманітарні науки мають різні гносеологічні корені (М. Кисельов). Непродуктивність такого підходу на основі аналізу значного обсягу досліджень переконливо показана М. Кисельовим, котрий переконаний, що з приводу цього питання слід говорити не так про вироблення єдиного пізнавального стандарту для обох класів наук, як про їхню здатність входити в творчий контакт між собою, виявляти взаємну чутливість до проблем, які виникають в кожному з класів наук (дисциплін) та до спільних проблем [4, с. 99–100].

З огляду на це можна говорити про посилення ролі принципу діалогічності як принципу наукового пізнання. Так, Л. Озадовська визначає діалогізм як «зіткнення радикально різних логік мислення, обмін інформацією не тільки між реальними учасниками діалогу, але і внутрішній діалог у формі взаємодії різних поглядів, що розвиваються одним і тим самим суб'єктом» [6, с. 27].

Нагальність розв'язання сучасної екологічної, соціально-економічної та антропологічної проблематики з метою досягнення цілей сталого розвитку створює підґрунтя для такої взаємодії.

Зрештою, взаємна чутливість екологічної та людинознавчої проблематики не є чимось абсолютно новим або недосяжним у пізнавальному процесі та осмисленні актуальних проблем сучасності. Гуманітарна сфера завжди гостро й пронизливо реагувала на події, що відбувалися як у природознавстві, так і в перетворювальній діяльності людини, на науково-технічні революції та на їхні наслідки для людини і природи. Іноді гуманітарна сфера була здатна навіть раніше, наочніше й точніше передбачати соціальні та антропологічні наслідки революцій у природознавстві та природокористуванні. Крім того, гуманітарна сфера завжди була надзвичайно чутливою у діагностуванні відносин між людиною та природою. [13].

Значний потенціал для розуміння та інтерпретації природи містить художня література, звернена як до аналізу взаємин людини і природи, так і до змін у самій природі. Нерідко література раніше й точніше, ніж наука чи політика, фіксувала й фіксує небезпеки, пов'язані з перетворенням природи та її руйнуванням. Саме письменники, митці, діячі культури разом з ученими-

натуралістами були першими серед тих, хто підняв свій голос на захист природи під натиском індустріалізації наприкінці XIX – на початку XX ст., що стрімко змінювала навколишній світ, а отже, і світ людини [2, с. 15].

Письменники виступають не лише як дослідники природи за допомогою засобів художнього слова, а й як дослідники людської душі, глибинних зв'язків людини та природи і драматичних наслідків порушення цих зв'язків. Це яскраво представлено, наприклад, у творчості таких українських письменників, як Олександр Довженко, Олесь Гончар, Максим Рильський, Ліна Костенко, Сергій Плачинда та ін. Багато хто з радянських письменників активно стали на захист Аральського моря, Волги, виступили проти плану зміни русел річок Сибіру.

Усвідомлення цієї єдності й неповторності надзвичайно важливе під час екологічних криз і втрати гармонії між людиною та навколишнім світом. Перед людиною постає завдання зрозуміти та витлумачити природу в усіх її вимірах (екологічному, символічному, естетичному, освітньому, ціннісному, науковому тощо), а не лише в утилітарному, використовуючи її як джерело задоволення власних матеріальних потреб. Тому пізнання природи за допомогою художніх засобів, а не лише наукових досліджень, має стати важливою складовою освітнього процесу.

Акцентування та використання теми природи в усіх її іпостасях в освітньому процесі набуває вагомого значення як для формування повсякденної поведінки, так і для формування світогляду людини та її здатності перейматися цілями й цінностями сталого розвитку. [12].

Отже, освіта для сталого (збалансованого) розвитку не може бути редукована до однієї освітньої галузі, а потребує широкого комплексного підходу, що мобілізує потенціал природничих (насамперед біології та екології) і гуманітарних (філософська антропологія, етика, естетика, аксіологія) наук. Екологічна та гуманітарна освіта є важливим і невід'ємним складником освіти для сталого розвитку, причому гуманітарні знання виявляють свою значущість на двох рівнях – на рівні гуманітаризації екологічного складника й на рівні інтеграції освіти для сталого розвитку в цілісну систему.

### Висновки

Незважаючи на те, що екологічна освіта й освіта для сталого (збалансованого) розвитку задекларовані як пріоритетні напрями суспільної діяльності, на шляху їх ефективної та результативної реалізації постають значні перешкоди методологічного характеру, зокрема, пов'язані визначенням обох форм освіти та їх взаємозв'язку, а також методологічної ролі наук про природу, про суспільство і про людину в обґрунтуванні концепції сталого розвитку й освітньої діяльності, спрямованої на її реалізацію.

Поняття освіти для сталого розвитку є ширшим за екологічну освіту. Тому освіта для сталого розвитку не може бути редукована до екологічної освіти, так само як екологічна освіта – до одного з розділів природничо-наукової освіти на основі монодисциплінарного підходу. Освіта для сталого розвитку обов'язково повинна брати до уваги людину та суспільство, тобто охоплювати



гуманітарний аспект, оскільки вони дозволяють осмислити глибинні засади людського буття, духовності й моралі, сформувати систему цінностей, що відповідає цілям сталого розвитку. Тому постає методологічне завдання гуманітаризації двох рівнів освіти – гуманітаризації екологічної освіти та гуманітаризації освіти для сталого розвитку.

Потреба гуманітаризації та гуманізації екологічних знань відповідає запитам сучасності, а методологічною підставою для цього є відмова від протиставлення природничо-наукової та гуманітарної сфер на користь з'ясування їх доповнювального характеру, що сприятиме цілісному освоєнню дійсності.

#### Література

1. Бабченко Р. П. Екологічна освіта на принципах збалансованого розвитку / Р. П. Бабченко // Національна система освіти для збалансованого розвитку : матеріали Наук.-практ. конф., (м. Київ, 24 квітня 2012 р.) : [у 3 т.]. – К. : Центр екологічної освіти та інформації, 2012. – Т. 3. – С. 121–124.
2. Гардашук Т. В. Концептуальні параметри екологізму / Т. В. Гардашук. – К. : Парапан, 2005. – 200 с.
3. Карпинская Р. С. Биология и гуманизм [Електронний ресурс] / Р. С. Карпинская // Философия биологии : вчера, сегодня, завтра (памяти Регины Семеновны Карпинской). – М., 1996. – 306 с. – 1996. – Режим доступа до ресурсу : <http://philosophy.ru/iphras/library/karpinsk/biophil.html>.
4. Кисельов М. М. Гуманітарний аспект сучасного наукового пізнання / М. М. Кисельов. – Наукові і освітянські методології та практики. – К. : ЦГО НАН України, 2012. – С. 95–110.
5. Національна система освіти для збалансованого розвитку : матеріали Наук.-практ. конф. (Київ, 24 квітня 2012 р.) : [у 3 т.]. – К. : Центр екологічної освіти та інформації, 2012. – Т. 3. – 219 с.
6. Озадовська Л. В. Парадигма діалогічності в сучасному мисленні / Л. В. Озадовська. – К. : Парапан, 2007. – 164 с.
7. Програма дій «Порядок денний на ХХІ століття» / пер. з англ. – К. : Інтелсфера, 2000. – 360 с.
8. Привітальне слово до учасників еколого-освітньої конференції «Духовність як основа екологічної культури та відповідальності». Його Високопреосвященства Архієпископа Івана Юрковича, Апостольського нунція в Україні // «Духовність як основа екологічної культури та відповідальності»: матеріали Всеукр. еколого-освітньої конф. (м. Київ, 19–20 листопада 2010 року). – С. 5–9.
9. Степин В. С. Научное познание и ценности техногенной цивилизации / В. С. Степин // Вопросы философии. – 1989. – № 10. – С. 3–19.
10. Суворова О. С. Философские проблемы биологии / О. С. Суворова // Философия науки. Методология и история конкретных наук. – М. : «Канон+» РООИ «Реабилитация», 2007. – С. 113–159.
11. Устинова И. И. Экологическое образование для устойчивого развития / И. И. Устинова // Національна система освіти для збалансованого розвитку : матеріали Наук.-практ. конф. (Київ, 24 квітня 2012 р.) : [у 3 т.]. – К. : Центр екологічної освіти та інформації, 2012. – Т. 3. – С. 92–96.
12. Філяніна Н. М., Гуманітаризація освіти для сталого розвитку/ Освіта для збалансованого розвитку : перспективи в Україні: матеріали ІІ Всеукраїнського фо-

руму «Освіта для збалансованого розвитку» (Київ, 13–14 квітня 2016 р.). – К. : Центр екологічної освіти та інформації, 2016. – С. 167-169.

13. Філяніна Н. М., Сінявіна Л. В, Методологічні засади формування освіти для збалансованого розвитку // Стратегія сталого розвитку України: завдання освіти щодо її реалізації: матеріали III Всеукраїнського форуму «Освіта для збалансованого розвитку» Київ, 12–13 квітня 2017 р.). – К.: Центр екологічної освіти та інформації, 2017. – С. 19-21.

14. Фоміна Н. М. Екологічна освіта–основа освіти для збалансованого розвитку / Н. М. Фоміна, Н. І. Свояк // Національна система освіти для збалансованого розвитку : матеріали Наук.-практ. конф. (Київ, 24 квітня 2012 р.) : [у 3 т.]. – К. : Центр екологічної освіти та інформації, 2012. – Т.3. – С. 117–120.

15. Gough A., Environmental education / A. Gough, N. Gough // Kridel, Craig (Ed.) The SAGE Encyclopedia of Curriculum Studies. New York : Sage Publications [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу : [http://www.latrobe.edu.au/education/downloads/gough\\_n\\_Environmental-Ed.pdf](http://www.latrobe.edu.au/education/downloads/gough_n_Environmental-Ed.pdf).

## РАЗРАБОТКА РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Цеомашко Н.Е.<sup>1</sup>, Абидова А.Д.<sup>1</sup>, Цай Е.А.<sup>2</sup>, Арипова С.Ф.<sup>2</sup>

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент Узбекистан<sup>1</sup>

Центр передовых технологий, г.Ташкент Узбекистан<sup>2</sup>

Институт химии растительных веществ АнРУз, г.Ташкент Узбекистан<sup>2</sup>

Разработка технологии получения аппликационных материалов медицинского назначения является перспективным направлением [1,2,11,14]. Современные раневые покрытия закрывают рану и лечат за счет введенных в них лекарственных препаратов. Под термином «раневое покрытие» подразумеваются текстильные материалы для закрытия ран, пленки, губки, гели и комбинации из этих и других материалов [3, 6, 11]. На развитие и расширение областей применения материалов медицинского назначения оказывают влияние научные исследования в области био-нанотехнологий, открытия в междисциплинарных областях.

Наиболее эффективными являются биологически активные РП, обладающие необходимыми свойствами для нормального течения раневого процесса с учетом стадии, с дополнительным лечебным действием введенных в них ЛП и БАВ [4, 9,10,12,15]. Протекание раневого процесса представляет собой сложный комплекс защитных реакций организма, развитие которых происходит как ответная реакция на повреждение тканей [5, 8]. Защитные реакции организма проявляются в виде деструктивных и регенераторных процессов в области раны и общих реактивных изменений со стороны организма [5]. На сегодняшний день ассортимент РП заметно вырос [7, 13, 16]. Наиболее активно развиваются научные направления, открывающие новые возможности применения полимерных материалов, в т. ч. волокнообразующих, для создания изделий медицинского назначения нового поколения, а также позволяющие получить материалы с уникальными параметрами и свойствами [7, 8].

**Материал и методы исследования:** Получены и очищены биологически активные компоненты для РП с антимикробной, антиоксидантной и пролиферативной активностью –филлальбин и суммы алкалоидов из растений рода *Convolvulus*. Все биологически активные компоненты РП исследованы на токсичность, на антимикробную и пролиферативную активность. Установлено, что алкалоиды из растений рода *Convolvulus* активны против широкого спектра бактерий и грибов, и при этом филлальбин - пролифератор клеток кожи. Изученные компоненты введены в состав коллагеновых плёнок и созданы следующие разновидности плёнок: с суммой алкалоидов - СА-РПК, с консубином- К-РПК, с филлальбином - Ф-РПК, с антибиотиком-антимикотиком - АА-РПК и без добавок - РПК.

Компоненты раневых покрытий - филлальбин, консубин, сумма алкалоидов, выделенных из растений рода *Convolvulus*, биотестирование, токсикологи-

ческие методы, спектрофотометрия, колориметрические методы, гистоморфологические методы, биохимические и гематологические методы.

Экспериментальные исследования проведены с соблюдением правил, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (ETS N 123), Страсбург, 18.03.1986г. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета программ Statistika for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой значимости показателей ( $M \pm m$ ) и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ) [17, 18].

В работе использовались белые беспородные мыши массой 15-20г., крысы массой 150-180г., кролики породы «Шиншилла» весом 2-3 кг.

Модели гнойных ран смоделированы на беспородных белых крысах самцах массой 150-170 гр. Операции проводили под эфирным наркозом. На депилированных участках спинок животных по трафарету формировали полнослойные кожные раны, размером 2,0 x 2,0 см. Размеченный квадратным трафаретом 2,0 x 2,0 см кожно-фасциальный лоскут иссекали острыми скальпелем. Мышечное дно раны раздавливали зажимом Кохера. Тампоны смачивали микробной смесью и наносили на ранки из расчёта на ранку 0,2 мл смеси, содержащей микроорганизмы следующих штаммов: №9572 *Candida albicans* Berkant, №М-3-87 *Staphylococcus epidermitis*, №АТСС 25922 *Escherihia coli* в концентрации  $1 \times 10^5$  микробных тел/мл. Каждое животное содержалось в отдельной клетке. Контроль за течением раневого процесса производили на основании: данных клинического наблюдения, таких как наличие или отсутствие в области раны отека мягких тканей, гиперемии кожных покровов, болезненности при манипуляциях; наличие или отсутствию на поверхности раны некротического детрита и раневого экссудата; отмечали время купирования явлений перифокального воспаления, появления грануляционной ткани, ее зрелости, начала эпителизации, сроков заживления; а также объективным критерием оценки течения раневого процесса служили данные гисто-морфологии зарубцованного участка.

Для оценки скорости заживления гнойных ран использовали планиметрические методы исследования по стандартной методике М.П.Толстых [19]. На рану накладывали стерильную пластину целлофана или полиакрила, на которую наносили контуры раны, а затем ее изображение переносили на миллиметровую бумагу и определяли размеры контуров на 3, 12 и 19 сутки.

Статистический анализ выполняли с использованием специальных программ медицинской статистики, SSPS v10. и STATISTICA v 6.0. Полученные в ходе исследования цифровые данные были обработаны с применением методов статического анализа, принятых в современной медицинской науке. Статистическая обработка цифровых данных включала в себя расчет средних величин ( $M$ ), определение среднеквадратического отклонения и средней математической ошибки ( $m$ ).

Определяли доверительный интервал ( $M+m$ ). Различия признавали статистически значимыми при вероятности  $P < 0,05$ .

Из сухожилий млекопитающих выделен и очищен коллаген IV типа, три партии. Часть гелеобразного коллагена подвергнуто исследованиям на токсичность. Кроме того, выделены и очищены компоненты для РПК: с антимикробной активностью – это субстанция «Консубин» и сумма алкалоидов (конвольвин и конволамин), полученные из надземной части и корней *Convolvulus krauseanus*; с пролиферативной активностью - индивидуальное соединение филлальбин; с лекарственным препаратом - раствором антибиотика – антимикотика, содержащего 10000 Ед пенициллина и 10 мг/мл стрептомицина и 25 мг/мл амфотерицина В в 0,9% физ растворе.

Проведены исследования на цитотоксичность и пролиферативную активность алкалоидов, предоставленных нам в качестве лекарственных средств с антимикробной активностью. Данные соединения выделены из растений рода *Convolvulus* (*C. subhirsutus*, *C. krauseanus*). Все соединения по структуре имеют общий скелет тропана (8-азабициклооктана), являются сложными эфирами аминспирта тропина и вератровой (конвольвин, конволамин) кислоты и отличаются лишь заместителем при атоме азота: конвольвин -  $R1 = H$ ,  $R2 = CH_3$ ; конволамин -  $R1 = CH_3$ ,  $R2 = CH_3$  и филлальбин -  $R1 = CH_3$ ,  $R2 = H$ .

Первоначальный скрининг алкалоидов был проведен при концентрации 100 мкг/мл на двух типах нормальных клеток млекопитающих – культуре клеток фибробластов (ККФ) и первичной культуре клеток гепатоцитов (ПКГ), полученных неферментативным методом. Токсичность и пролиферативную активность на клетках проводили нейтрально-красным методом. В качестве положительного контроля на цитотоксичность использовали высокотоксичный алкалоид колхицин. В качестве отрицательного контроля служили клетки, в которые вносили только среду культивирования (табл. 1).

Таблица 1.

Цитотоксическая активность алкалоидов в концентрации 100 мкг/мл, % ингибирования роста клеток ( $M \pm m$ ,  $n = 9$ )

Вещества	ККФ	ПКГ
Конвольвин	100±0,17	100±0,25
Конволамин	65,5±0,31	89±4,2
Филлальбин	0	14±1,2
Колхицин	100±0,15	100±0,6
Клетки без веществ	0	0

*Примечание: достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки*

Как видно из таблицы 1, высокую цитотоксическую активность показали алкалоиды конвольвин и колхицин, в то время как конволамин был чуть менее токсичен, а филлальбин не ингибировал рост клеток фибробластов в данной дозе и незначительно подавил рост гепатоцитов.

Наибольший интерес для практической медицины имеют вещества, активные в низких и очень низких концентрациях. В наших экспериментах мы также исследовали эти же соединения в концентрации 10 мкг/мл (табл. 2).

Таблица 2.

Цитотоксическая активность алкалоидов в концентрации 10 мкг/мл, % ингибирования роста клеток ( $M \pm m$ ,  $n = 9$ )

Вещества	ККФ	ПКГ
Конвольвин	100±0,24	88±6,2
Конволамин	0	8±0,02
Филлальбин	Пролиф.	0
Колхицин	100±0,21	98±4,2
Клетки без вещ-в	0	0

*Примечание: достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$*

Как видно из таблицы 2, токсичность конвольвина в данной концентрации лишь слегка снизилась, но остаётся высокой, в то время как токсичность конволамина и филлальбина по сравнению с колхицином и конвольвином практически отсутствует и более того проявляется пролиферативный эффект на клетках фибробластах под воздействием филлальбина (табл. 3.)

Таблица 3.

Воздействие веществ на ККФ ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

Процент живых клеток фибробластов, %

Вещества	5 мкг/мл.	2,5 мкг/мл.	1,25 мкг/мл.	0,6 мкг/мл.	0,3 мкг/мл.	0,15 мкг/мл.
Филлальбин	133±0,12	136±0,12	179±0,26	164±0,35	168±0,23	146±0,16
Конволамин	135±0,11	131±0,23	138±0,21	140±0,17	126±0,17	112±0,25
Контроль	100	100	100	100	100	100

*Примечание: достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки*

Как видно из таблицы 3, все алкалоиды показавшие очень низкую цитотоксичность относительно колхицина, в очень низких концентрациях не вызывают цитотоксического эффекта на здоровых клетках кожи, а при концентрации 0,6 – 1,25 мкг/мл вызывают пролиферацию фибробластов.

Длительное воздействие (72 часа) на ККФ данных алкалоидов в концентрации 0,15 - 5 мкг/мл значительных изменений не показало при постановке теста с нейтральным красным (табл. 4).

Таблица 4.

Процент живых клеток фибробластов, после 72 часового воздействия веществ ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ ).

Процент живых клеток фибробластов, %

Вещества мкг/мл.	10	5	2,5	1,25	0,6	0,3	0,15
Филлальбин	120±0,69	140±0,3	139±0,37	166±0,4	171±0,54	171±0,6	138±0,7
Конволамин	79±0,64	84±0,5	125±0,68	136±0,3	135±0,92	122±0,8	105±0,7
Контроль	100	100	100	100	100	100	100

*Примечание: достоверное отличие от контроля  $P < 0,05$ ; контролем служили интактные клетки*

Как видно из таблицы 4, длительное воздействие данных алкалоидов (около 3 суток) в концентрациях от 2,5 до 0,15 мкг/мл не приводит к значительным изменениям пролиферативной активности клеток. А при снижении концентрации веществ наблюдается скачок пролиферации, особенно при концентрации 0,3 – 0,6 мкг/мл. Тем не менее, при концентрации 5 – 10 мкг/мл наблюдается значительное ингибирование клеток, свидетельствующее о кумулятивном эффекте алкалоида конволамина.

На основании полученных данных можно заключить, что наиболее перспективными соединениями для дальнейшего исследования являются малотоксичные для здоровых клеток алкалоиды – конволамин и филлальбин, а филлальбин при этом интересен ещё и с пролиферативно-регенеративной стороны.

Изучение острой токсичности суммы алкалоидов (конвольвина, конволамина) и индивидуального алкалоида филлальбина, выделенных из растений рода *Convolvulus*, проведено на половозрелых белых крысах-самцах с исходной массой тела 138-160 гр. Экспериментальные группы были сформулированы по 6 штук в каждой. Предоставленные на испытание алкалоиды разводили до получения основных разведений – 200 мг/кг, вначале 960 этиловым спиртом, а затем – двукратные разведения в физрастворе и получали таким образом следующие концентрации алкалоидов: 200-100-50-25-12,5-6,25-3,12 мг/кг, которые вводили однократно внутривенно (в/в) и подкожно (п/к). Спустя 3-4 часа после введения изучаемых алкалоидов животным давали натуральные и брикетные корма. Наблюдение за экспериментальными животными проводилось на протяжении 14 суток. Симптомы интоксикации у животных отмечены при введении суммы алкалоидов в дозах 12,5 мг/кг и выше, а в дозе 100 мг/кг наблюдалась 100% гибель животных при введении данной суммы алкалоидов в/в и п/к. Введение алкалоида филлальбина в дозе 100 мг/кг вызывала гибель 10% животных и симптомы интоксикации у выживших животных, которые проходили спустя сутки. Дозы филлальбина 50 мг/кг и ниже не вызывали симптомов интоксикации и гибели животных. В результате эксперимента установлено, что для суммы алкалоидов (конвольвина, конволамина)  $LD_{50} = 25$  мг/кг (в/в) и 50 мг/кг (п/к), а для филлальбина  $LD_{50} = 150$  мг/кг (в/в) и 200 мг/кг (п/к).

Проверены антимикробные свойства сумм алкалоидов конвольвина и конволамина, и филлальбина. Изучение антимикробной активности суммы алкалоидов (СА) и филлальбина (Ф) проводили с использованием условно-патогенных штаммов микроорганизмов, 1 штамм грамотрицательных бактерий – *Escherichia coli* (№4777), 1 штамм грамположительных бактерий – *Staphylococcus epidermidis* (№МЗ-87) и 1 штамм грибов рода *Candida* – *C. albicans* (№723)). Для исследования применяли суточную агаровую культуру бактерий, из которых перед опытом готовили суспензию бактерий с концентрацией 10<sup>8</sup> микробных клеток на 1 мл растворителя. Предоставленные на испытание алкалоиды растворяли в этиловом спирте до стоковой концентрации – 20%, а стоковый раствор разбавляли далее физиологическим раствором в 2 и

более раз. В результате для исследований подготовили следующие концентрации алкалоидов: 20%, 10%, 5%, 2,5%, 1,25%, 0,6% и 0,3%. Приготовленную взвесь исследуемых штаммов микроорганизмов засеивали методом «газона» на поверхность питательного агара в чашках Петри, излишек жидкости тщательно отсасывали стерильной пипеткой, а поверхность агара подсушивали. Для каждого штамма использовали отдельную чашку Петри с питательным агаром. На поверхность засеянного питательного агара наносили исследуемые алкалоиды в объеме 0,05 мл из каждого разведения. Для каждой исследуемой культуры бактерий использовали по 2 чашки с питательным агаром. После подсыхания капель раствора алкалоидов все посеы инкубировали в термостате при 37° С. Также были поставлены контроли ростовых качеств бактерий взятых в эксперимент. Через сутки инкубации производили учёт полученных результатов. Наличие зоны отсутствия роста микроорганизмов отмечали знаком «+»: «+++» - зона задержки роста более 25 мм; «++» - зона задержки роста 20-25 мм; «+» - зона задержки роста до 20 мм; «-» - отсутствие зоны задержки роста. Также определена минимальная ингибирующая концентрация, подавляющая рост микроорганизмов (МИК). Результаты исследований представлены в таблице 5

Таблица 5.

Антимикробная активность алкалоидов на референс-штаммах микроорганизмов

Референс-штаммы	Алкалоиды	Концентрация, в %							МИК, в %
		20	10	5	2,5	1,25	0,6	0,3	
<i>Escherichia coli</i> (№4777)	СА	+++	+++	+++	-	-	-	-	5
	Ф	++	+	+	-	-	-	-	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (№МЗ-87)	СА	+++	++	+	+	-	-	-	2,5
	Ф	+	+	-	-	-	-	-	10
<i>Candida – C. albicans</i> (№723)	СА	+++	+++	+++	++	+	-	-	1,25
	Ф	+++	++	++	+	-	-	-	2,5

Примечание: +++ зона задержки роста более 25 мм; ++ зона задержки роста 20-25 мм; + зона задержки роста до 20 мм; - отсутствие зоны задержки роста.

В результате установлено, что сумма алкалоидов обладает избирательной противомикробной активностью и подавляет рост ряда грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также рост грибов рода *Candida*. Филлальбин также подавляет рост микроорганизмов, но в гораздо высоких концентрациях, чем исследуемая сумма алкалоидов. Филлальбин более активен на грибы *C. albicans*.

**Результаты исследования:** Острую токсичность всех РП изучали при внутрижелудочном введении их водных суспензий в дозах 500 - 7500 мг/кг. В связи с отсутствием гибели животных ЛД<sub>50</sub> не установили. Установлено отсут-



ствие у всех РП местно-кожно-раздражающего действия. Оценка хронической токсичности в дозах 50-300 мг/кг не выявило статистически значимых изменений гематологических и биохимических показателей крови.

Ф-РПК - РП на основе коллагена с добавлением алкалоида филлальбина эффективно при терапии гнойных ран кожных покровов, так как в экспериментальных моделях гнойных ран данное РП сократило время эпителизации гнойных ран на 11,5-12,4 суток (полностью раны эпителизировались на  $16,9 \pm 0,2$  сутки) по сравнению с контрольными ранами ничем не обработанными (полностью раны эпителизировались на  $28,9 \pm 0,6$  сутки), что обусловлено антимикробными и пролиферативными свойствами алкалоида, а также естественной, гипоаллергенной и гисто-совместимой матрицей (коллагена);

Таким образом, полученные Ф-РПК соответствует свойствам, предъявляемым к РП.

### Литература

1. Адамян А.А. Разработка новых биологически активных перевязочных средств и методология их применения. // Хирургия Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 12. – С. 29-36
2. Албанова В. И., Когергина Л. Д. Эффективность применения пористых коллагеносодержащих покрытий в дерматологии / Междунар. конф. "Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов.- Москва, 1995.- С. 112-113.
3. Белова С.В., Бабушкина И.В., Мамонова И.А. Биodeградируемое раневое покрытие и способ получения биodeградируемого раневого покрытия. Патент РФ № 2519158. – 27 с.
4. Бодун Р.Д., Островский Н.В., Шиповская А.Б., Чернова Р.К., Белянина И.Б., Моисеенко Д.С. На пути к созданию живого дермального эквивалента // Бюл. Волгоградского научного центра РАМН. – 2001. № 1. – С. 59-73.
5. Большаков О.П. Незнанов Н.Г., Бабахаян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных // Качественная клиническая практика. – 2002 г. – №1. – С. 58–61.
6. Бурлуцкая О.И. Восстановление дефектов кожи у больных ладонно-подошвенным псориазом с помощью нового биопластического материала «Гиаматрикс» // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – № 3. – С. 52–54.
7. Виноградов В. М. Стимуляция заживления операционных ран в эксперименте с помощью комплекса лекарственных препаратов, моделирующего свойства основного вещества соединительной ткани // Здравоохранение Белоруссии.- 1987.- № 4.- С. 29-33.
8. Воронин А.С. Разработка и экспериментально-клиническое обоснование использования фитотерапевтических раневых покрытий в местном лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей. : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17, 14.03.02 / Воронин Александр Сергеевич; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун-т].- Волгоград, 2012.- 22 с.
9. Газиев Р. Х., Бикбулатов Н. Т., Насыров Х. М. и др. Влияние метилтиофена, диме-тилсульфоксида и дибунола на процессы регенерации кожи // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов.- Йошкар-Ола, 1979.- С. 303-304.

10. Герасимова Л. И., Смирнов С. В. Эффективность применения активированных растворов хлорида калия в лечении ожоговых ран // Электрохимические методы в медицине / Тез. докл. конф. Дагомыс. - М., 1991.- 61 с.
11. Гладкова Е.В., Норкин И.А., Белова С.В., Бабушкина И.В., Мамонова И.А. Биодegradируемое раневое покрытие и способ получения биодegradируемого раневого покрытия. Патент РФ № 2519158, 2014 г. -33 с.
12. Глухенький Б. Т., Ластовецкая Г. И., Калюжная Л. Д., Козий Л. М. Опыт лечения препаратом эмбриональной ткани трофических язв // Врачеб. дело.- 1984.- № 6.- С. 93-94.
13. Глянцев С. П. Лечение гнойных ран повязками с иммобилизованными ферментами протеолиза: проблемы и перспективы / Междунар. конф. "Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов".- Москва, 1995.- С.100-102.
14. Дадашев А. И., Толстых Г. П., Дербенев В. А. Антиоксидантные покрытия при лечении ожоговых ран // Междунар. конф. "Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов".- Москва, 1995.- С. 147-148.
15. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б. М. Даценко.- Киев: Здоров'я, 1995.- С. 384
16. Добровольская И.П., П.В. Попрядухин, В.Е. Юдин. Способ получения нановолокон из алифатических сополиамидов // Патент РФ № 2011110549, от 28.10.2011 г. – 28 с.
17. Eaglestein D. Experience with biosynthetic dressings // Amer. Acad. Dermatol. - 1985.-№ 2.- Pt. 2.- P. 434-440.
18. Frykberg RG, Driver VR, Carman D, Lucero B, Borris-Hale C, Fylling CP, Rapp LM, Clausen PA. [Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series](#) // Ostomy Wound Manage. 2010 Jun;56(6). – P. 36-44.
19. Филатов В.Н., Рыльцев В.В. Биологически активные текстильные материалы. Т. Терапевтические системы «Дальцекс-трипсин» // – М.: Информэлектро, 2002. – С. 248-255.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПОРІВНЯННЯ ТРИВАЛОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Цубанова Н.А., Чернявські Е.С.<sup>1</sup>, Сімачов О.А.<sup>1</sup>, Марченко А.С.<sup>2</sup>

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Харківський Національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна<sup>1</sup>

Відомо, що запальний процес супроводжує переважну більшість захворювань, є типовим патологічним процесом та супроводжується комплексом структурних, функціональних і метаболічних порушень, як на рівні органу, так і на рівні клітини, а також, часто ускладнюється або супроводжується больовим синдромом та набряком [5].

Клінічно доведено, що ефективними засобами у фармакотерапії гострого та хронічного запалення є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), які, на сьогоднішній день, отримують мільйони пацієнтів.

За даними ВОЗ, кількість пацієнтів, що отримують терапію НПЗЗ складає більше 30 млн., серед них 40% - особи похилого віку і цей показник постійно збільшується [2,7].

Більшість випадків застосування НПЗЗ приходить на ліквідацію болі та запалення опорно-рухової системи, з них дорсалгії займають майже 90 % [6,10].

Фармакологічний профіль сучасних НПЗЗ поряд із значною протизапальною дією характеризується також анальгезуючим, антиексудативним та іншими ефектами, і зумовлюють широке застосування препаратів цієї групи [8].

Своєчасне та клінічно обґрунтоване призначення НПЗЗ сприяє поліпшенню якості життя та виживаності пацієнтів, але також, необхідно відзначити, що з метою зменшення ризику розвитку небажаних ефектів (розвиток гастропатій, порушення роботи печінки, нирок та ін.) потрібно дотримуватися контрольованої ступеневої терапії [9].

Почати лікування, доцільно із застосування топічних лікарських форм, що містять НПЗЗ. На сьогоднішній день у «Державному реєстрі лікарських засобів» група M02A «Засоби, що призначаються при болю у суглобах та м'язах» топічні лікарські форми із НПЗЗ налічують 69 найменувань.

За активним фармацевтичним інгредієнтом це: диклофенак натрію, кетопрофен, метилсаліцилат, німесулід, ібупрофен, бутадіон, піроксикам та кеторолак. За лікарською формою лідуючі позиції займають гелі (71%), мазі (11%) та невелика кількість пластирів, спреїв та креми.

Найбільші обсяги продаж на фармацевтичному ринку України мають гелі, що містять диклофенак натрію, серед яких провідну позицію займає гель диклофенаку натрію 1%.

**Метою** даної роботи, було експериментальне порівняння тривалості протизапальної дії топічних лікарських засобів, що містять нестероїдні протизапальні засоби, а саме диклофенак натрію та метилсаліцилат.

**Матеріали і методи.** Дослідження протизапальної дії топічних топічних лікарських засобів, що містять нестероїдні протизапальні засоби проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ відповідно правилам GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [4].

Протизапальну дію та її тривалість досліджували за умов відтворення гострої запальної реакції на експериментальній моделі, що рекомендована ДЕЦ України для доклінічних досліджень, а саме, на моделі гострого карагенінового набряку стопи у щурів [1], який викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну [1].

Для порівняння було обрано мазь, що містить метилсаліцилат у дозі 6,1 % (Долоксен Фаст, виробництва Лабораторієс Басі Індастріа Фармасьютіка, С.А., Португалія) та два гелі диклофенаку натрію 1% та 5%.

Досліджувані засоби мазь з метилсаліцилатом 6,1% та гелі диклофенаку натрію 1% та 5% наносили одноразово відразу після введення карагеніну.

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням *t* - критерію Стьюдента, за допомоги програми статистичного аналізу. Версія 6. AnalystSoft Inc., StatPlus, розробленою для біомедичного статистичного аналізу Сімачовим О.А. [3].

**Результати та їх обговорення.** Карагенін - індуковане запалення, характеризується багатоступеневим механізмом патогенезу. У перші 30-90 хв. карагенінового набряку у патогенезі приймають участь переважно гістамін та серотонін. У інтервалі 1,5-2,5 години - задіяна система кінінів, а на 3-4 години розвитку ексудації спостерігається активність простагландинів та лейкотриєнів.

Таким чином, модель карагенінового набряку, дозволяє у динаміці дослідити вираженість протизапальної дії досліджуваної речовини та з'ясувати механізм її реалізації.

Результати дослідження антиексудативної дії топічних лікарських засобів, що містять метилсаліцилат або диклофенак натрію за умов карагенінового набряку наведені на рис.

Встановлено, що мазь, що містить метилсаліцилат у дозі 6,1 % чинить значну протизапальну дію, яка виражена з першої години експерименту, зберігається високою на 3-4 години експерименту, що підтверджує антициклооксигеназний механізм дії метилсаліцилату та його здатність інгібувати синтез простагландинів та лейкотриєнів в осередку запалення.

На шосту години запалення відзначається збереження протизапальної дії метилсаліцилату, що забезпечуються саме лікарською формою у вигляді мазі.

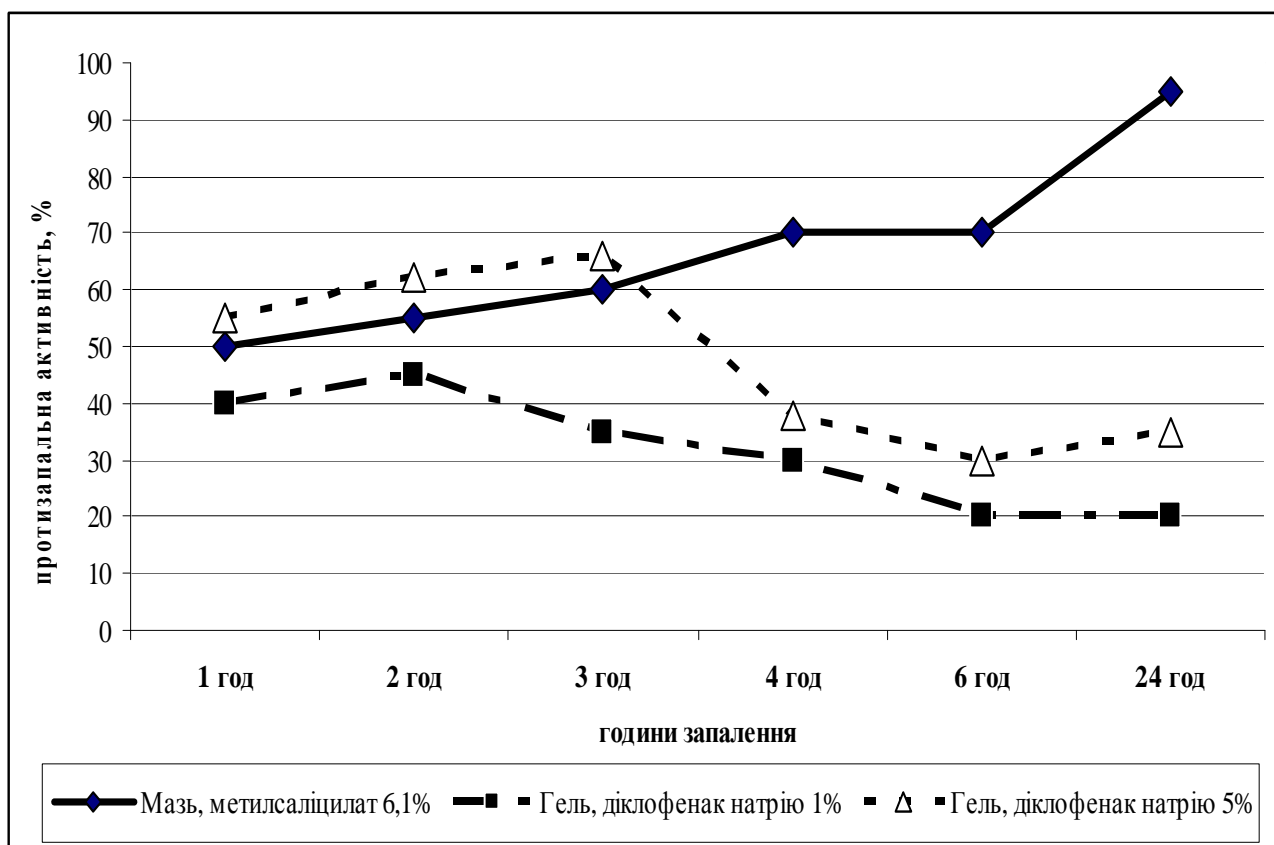


Рис. Протизапальна дія топічних лікарських засобів, що містять метилсаліцилат або диклофенак натрію на моделі карагенінового набряку

Протизапальна активність гелю диклофенаку натрію 1% знаходиться у діапазоні 30-40% у перші три години запалення, що свідчить про високу біодоступність топічної лікарської форми у вигляді гелю, але з 4 години активність починає швидко знижуватися, що характерно для гелів, які не спрямовані на тривале надходження активного фармацевтичного інгредієнту у осередок запалення.

Подібний фармакологічний профіль встановлено для гелю диклофенаку натрію 5%, значна протизапальна активність у перші 3 години, яка різко знижується з 4 по 24 годину експерименту.

При зовнішньому застосуванні у вигляді гелю диклофенак натрію добре проникає через шкіру, переважно концентруючись у вогнищі запалення.

Відомо, що кількість диклофенаку, яка всмоктується через шкіру, позитивно корелює із часом контакту гелю з шкірою, площею його нанесення а також залежить від сумарної дози препарату і від ступеня гідратації шкіри.

Зазвичай, при стандартних умовах абсорбується не більше 5% диклофенаку.

Загальний системний плазмовий кліренс диклофенаку становить, в середньому, 263 мл/хв, кінцевий період виведення-1-2 ч. Фармакокінетична характеристики диклофенаку натрію, із періодом полувиведення 2 години та гелева основа яка утримує діючу речовину 2-3 на місці нанесення, дозволяють пояснити

чому із 4 години відбувається значне зниження протизапальної дії лікарських засобів у вигляді гелю, що містять диклофенак натрію 1% та 5%.

Механізм протизапальної дії диклофенаку натрію обумовлено його інгібуючим впливом на циклооксигеназу та зменшенням вмісту простагландинів та інших медіаторів запалення.

Мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст) сприяє тривалому вивільненню діючої речовини та зберігає високу фармакологічну активність з 1 по 24 години експерименту.

Мазь має ліпофільну в'язку основу (ланолін), утворюючи на шкірних покривах плівку, з високою концентрацією лікарської речовини в місці нанесення, повільніше всмоктується, діє більш глибоко і тривало.

Біодоступність метилсаліцилату із мазі Долоксен фаст складає 12-31 %, що у 2-5 разів вище для гелів із диклофенаком натрію.

Також слід зазначити достовірні статистично значущі переваги протизапальної дії мазі Долоксен фаст перед гелем диклофенаку натрію 1% з 1-по 24 години ( $p < 0,001$ ) та перед гелем диклофенаку натрію 5% з 4 по 24 години ( $p < 0,01$ ).

Застосування мазі з метилсаліцилатом (Долоксен фаст) на моделі гострого карагенінового запалення дозволяє отримати виразний протизапальний ефект, який за рахунок маzewої основи дозволяє досягти пролонгування дії та відповідно зменшити кількість нанесень, що збільшує комплаєнтність лікування у хворих та знижує економічні витрати на курс фармакотерапії.

### Висновки

Проведено порівняння протизапальної дії топічних лікарських засобів у вигляді мазі та гелю, що містять метилсаліцилат 6,1% або диклофенак натрію 1% та 5% на моделі карагенінового набряку.

Встановлено, що мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст) чинить значний протизапальний ефект який не поступається гелю із диклофенаком натрію 5 % та вірогідно перевищує ефективність гелю диклофенаку натрію 1%.

Тривалий протизапальний ефект за умов одноразового нанесення забезпечує лише мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст). Гелі як топічні лікарські засоби із протизапальною дією не перевищують діапазону 1-3 години після нанесення.

Мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст) є найбільш раціональним та фармакологічно обґрунтованим вибором для лікування захворювань опорно-рухової системи, що супроводжуються запаленням.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Пахомова И.Г. Нестероидные противовоспалительные средства: фокус на безопасность при выборе препарата/ И.Г.Пахомова, Е.Ю.Павлова // Consilium medicum. Приложение «Неврология/ревматология». – 2014. – № 1. – С.14-18.

3. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
4. AnalystSoft Inc., StatPlus - программа статистического анализа. Версия 6. Режим электронного доступа [www.analystsoft.com/ru](http://www.analystsoft.com/ru)
5. Chaparro M. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease / M. Chaparro, J.P. Gisbert //Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 26. – P.210-215.
6. Diagnosis and interventional treatment of pain syndromes after surgery for degenerative lumbar spine diseases / Volkov IV, Karabaev IS, Ptashnikov DA, Konovalov NA / Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 2018. - Vol. 82(5). P. 55-61.
7. Miazina M.A. Metyrapone effect on gastroprotective action of corticotropin-releasing factor administered centrally against indomethacin-induced gastric injury/ M.A. Miazina, T.R. Bagaeva, L.P. Filaretova //Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. – 2014. – №100(12). – P.1421-1430.
8. Mkontwana N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain/ N. Mkontwana, N Novikova // Cochrane Database Syst Rev. –2015. – Vol. 29(3) . – P.450-456.
9. Seyed Mirzaei S.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Related Peptic Ulcer Disease in Patients Referred to Afzalipour Hospital / S.M. Seyed Mirzaei, M.J. Zahedi, S. Shafiei Pour //Middle East J Dig Dis. – 2015. – Vol.7(4). – P. 241-244.
10. The Impact of Fibromyalgia in Spondyloarthritis: From Classification Criteria to Outcome Measures / Alunno A., Carubbi F., Stones S., Gerli R. // Front Med (Lausanne).- 2018 - №5: P. 290-294.

## ЗМІСТ

Частина I.....	3
СТАТТІ.....	3
Karnaikh E.V.1, Dashchuk A.A. WAYS FOR INCREASING STRESS RESISTANCE OF MODERN MEDICAL STUDENTS.....	3
Shomaksudova M.O., Abdizhalilova Z.H., Tolaganov A.A. STUDY IN THE FIELD OF INVESTIGATION OF TABLETS IN THE BASE OF DRIED CONCENTRATE OF LICORICE ROOT AND FRUIT OF ROSEHIP .....	8
Абдуллабекова Н.А., Абдуллабекова В.Н., Алимова Л.Н. ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СТАНДАРТИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОГО ФИТОПРЕПАРАТА ....	14
Абидова А.Д., Цеомашко Н.Е., Ирискулов Б.У., Цай Е.А. ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ .....	18
Аминов С.Н., Салихов Ф.Д., Рахматуллаева М.М. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ МУМИЁ АСИЛ-150 МГ .....	23
Артемьев К.В., Войновский Ю.В. ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ(обзор литературы) .....	
Бабаджан В.Д.1, Амер Л.Б.2, Єрмак О.С.1, Москаленко Л.А. ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ, АЛЕРГЕН КОМПОНЕНТИ, СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ.....	37
Бойнік В.В. ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВІДВАРІВ ПАГОНІВ ЧОТИРЬОХ ВИДІВ РОСЛИН РОДУ <i>SARAGANA LAM.</i> ФЛОРИ УКРАЇНИ .....	41
Волошина Н.М., Волошина Д.С. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПРОТОКОЛІВ ЛІКУВАННЯ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ .....	45
Гаибназарова Д.Т., Мухамедова Д.Ш., Касимова Д.Б. КОНТЕНТ-АНАЛИЗ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	51
Джураева А.А., Маматмусаева Н.Э. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ .....	57
Дмитрієвський Д.І., Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Комісаренко А.М. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КАПСУЛ ІЗ СУХОЮ НАСТОЙКОЮ КРОПИВИ СОБАЧОЇ.....	62
Загайко А.Л., Домарев А.П., Кричковська Л.В., Жолудов Ю.Т., Ковальов В.Н., Литкін Д.В., Демешко О.В. РЕАКТИВАЦІЯ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ ФЕНОЛЬНИМИ АНТИОКСИДАНТАМИ.....	68



Загайко А.Л., Литкін Д.В., Брюханова Т.О. ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ НА ХАРАКТЕР ПОСТПРАНДІАЛЬНОЇ ГЛІКЕМІЇ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	74
Зайченко Г. В., Міщенко О. Я., Шаріфов Х. Ш., Халєєва, О. Л. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ПЕРСИКА ЗВИЧАЙНОГО .....	80
Карнаух Е.В., Корнілова І.Р. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОТИГРИПОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНО-ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У СТУДЕНТІВ .....	85
Карнаух Е.В., Остапенко Г.А. ПЕРЕПАДИ РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В МОЛОДОМУ ВІЦІ ЯК ФАКТ ОМОЛОДЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ .....	90
Квитчатая А. И., Якущенко В. А., Бурьян Е. А., Пиминов А. Ф., Шульга Л. И. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ ПАЦИЕНТА: СИНЕРГИЗМ, АНТАГОНИЗМ, ИНДИФФЕРЕНЦИЯ. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЕЧНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.....	95
Кіресєв І.В1., Жаботинська Н.В., Бакуменко М.Г., Кніженко І.Б., Качанова О.О., Гарбуз Н.В., Пугачова М.В., Кладько Е.А. ЛІЗАТИ БАКТЕРИЙ В ПРОФИЛАКТИЦІ ОРВІ.....	100
Клименко В.І., Купновицька І.Г., Фітковська І.П., Губіна Н.В., Вівчаренко М.П. ВПРОВАДЖЕННЯ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ (НА БАЗІ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ) .....	105
Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В. ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ У ЩУРІВ.....	110
Кудря М.Я., Палагіна І.А., Устенко Н.В., Мельниківська Н.В., Кустова С.П., Бойко М.О., Лалименко О.С., Морозюк А.Ю. ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КАТІАЗІНУ В УМОВАХ ТОКСИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ .....	115
Левашова В. М. МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «КЛІТИННА БІОЛОГІЯ».....	120
Лысенко Е.И. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ.....	125
Матвєєва С.Л., Літвінова К. О., Рижова Д.В., Стабровський С.С., Коцур В.Е., Хільчевський С.С. РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З АВТОІМУННИМ ТИРЕЇДИТОМ .....	131

Махмудов С. Д., Хонкелдиева М. Т., Кунафиев Р. Ж., Турабоев Ш. М., Абрекова Н. Н., Сагдуллаев Б. Т. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА СУБСТАНЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «РАВНОЛ» МЕТОДОМ ПОРОШКОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ.....	136
Моисеева Н.В., Капустянская А.А., Вахненко А.В., Румянцева М.А., Островская Г.Ю. КОМПЛЕКСНЫЕ ПАТТЕРНЫ КОМОРБИДНОСТИ:ХОБЛ И ДЕПРЕССИЯ. АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	141
Осолодченко Т. П., Пономаренко С. В., Андреева І. Д. БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	147
Оспанова Т.С., Авдеева О.В., Піонова О.М. ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ БРОНХО- ЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ.....	151
Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Авдеева О.В., Трифонова Н.С., Піонова О.М. ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ПАЦІЄНТІВ .....	157
Рахимова О.Р, Журабоева М.Д. ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГРЕЦКОГО ОРЕХА .....	164
Романова И. С., Косик Д. Ю. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ .....	169
Савохіна М.В., Молочна С.Є., Качанова О.А., Хижняк В.М. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ДЕПРЕСІЇ.....	175
Самура Б.Б., Самура Б.А., Корниенко В.И. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТРЕТБУТИЛФЕНОКСИПРОПИЛКСАНТИНА .....	179
Самура И.Б., Романенко Н.И., Иванченко Д.Г., Тихоновский А.В. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-м-ЭТИЛФЕНОКСИПРОПИЛКСАНТИНА .....	184
Самура І.Б. ЕЛЕМЕНТИ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ВИКЛАДАННІ ФАРМАКОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ.....	189
Самура І.Б., Романенко М.І., Іванченко Д.Г. ЗАЛЕЖНІСТЬ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 8-АМІНО-ЗАМІЩЕННИХ-7-β-ГІДРОКСИ – γ-м-ЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛ-КСАНТИНІВ .....	196
Самура Т.А. N-ТЕРМИНАЛЬНИЙ ФРАГМЕНТ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	201

Степаненко І.В., Попова І.Ю., Лихачова Т.А., Земскова І.П. РЕАБІЛІТАЦІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З БОЙОВИМИ ТРАВМАТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.....	211
Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Олійник С. В., Кран О. С. ПРОБЛЕМА ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОТЕРАПІЇ ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ.....	218
Філянїна Н.М., Сїнявіна Л.В., Долга О.О. ГУМАНІТАРИЗАЦІЯ ЕКОЛОГІЧНОЇ ОСВІТИ ТА ОСВІТИ ДЛЯ СТАЛОГО РОЗВИТКУ .....	226
Цеомашко Н.Е., Абидова А.Д., Цай Е.А., Арипова С.Ф. РАЗРАБОТКА РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.....	235
Цубанова Н.А., Чернявскі Е.С., Сїмачов О.А., Марченко А.С. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПОРІВНЯННЯ ТРИВАЛОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ.....	243

*Наукове видання*

Серія «Наука»

**ЛІКИ – ЛЮДИНІ.  
СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Матеріали III Міжнародної  
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

14-15 березня 2019 року  
м. Харків

Формат 60 x 84/16. Ум. друк. арк. 15,75.

Національний фармацевтичний університет  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.