

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали XXXI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

22 травня 2014 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 820 від 3 грудня 2013 року*

Харків
НФаУ
2014

Редакційна колегія:

Головний редактор – чл.-кор. НАН України, проф. В. П. Черних

Заступники головного редактора – проф. Б. А. Самура, проф. І. В. Кіреєв, проф. Л. В. Деримедвідь

Відповідальний секретар – Ю. О. Псурцева

Члени редакційної колегії: проф. І. С. Гриценко, проф. С. М. Коваленко, проф. В. А. Кліменко, проф. П. І. Потейко, проф. В. П. Андрющенко, проф. Є. В. Прохоров, проф. О. А. Цодікова, проф. Т. Д. Звягинцева, проф. Н. М. Кононенко, проф. А. Л. Загайко, доц. М. Г. Бакуменко, доц. В. Є. Кашута, доц. О. О. Рябова, доц. Н. В. Жаботинська, доц. Н. М. Трищук, доц. М. В. Савохіна, доц. В. В. Куновський, І. Б. Книженко

Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 травня 2014 року). – Х. : НФаУ, 2014. – 336 с. – (Серія «Наука»).

Збірник містить статті і тези доповідей XXXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів».

У матеріалах конференції розглядаються проблеми фармакотерапії захворювань людини, наведені результати експериментальних та клінічних досліджень, аспекти вивчення та впровадження нових лікарських засобів, доклінічні фармакологічні дослідження біологічно активних речовин природного і синтетичного походження. Наведені також праці, присвячені особливостям викладання медико-біологічних і клінічних дисциплін у вищих навчальних закладах.

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

Відповідальність за зміст наведених матеріалів несуть автори.

Частина I

ТЕЗИ

FREE RADICAL PROCESSES IN THE SKIN WOUND IN USE OF LICORICE EXTRACT OINTMENT

Bereznyakov A.V.

National Medical University, Kharkiv, Ukraine

When inflammatory process, complex of pathogen factors (bacterial toxins, biologically active substances, lysosomal enzymes, etc.) leads to biological membranes destabilization. The strengthening of free radical oxidation and increase of cell membranes permeability take place. Development of inflammation in skin wound is accompanied with significant changes in the oxidation-antioxidant homeostasis. Studying of antioxidant system enzyme level (AOS) and lipid peroxidation processes allows to evaluate not only pathological condition severity, but also an effectiveness of its treatment.

Aim of the work. To investigate the path of free radical processes in the linear cutaneous wound under the influence of an ointment containing 2.5% of dry extract of licorice.

Outcomes of the study. The experiment was conducted on 20 white nonlinear rats of 180 – 200 g weight, divided into two groups of 10 animals in each group. The model of linear skin wounds was used. The first group – the control, untreated one; to the wounds in the second group of rats the experimental ointment was applied. The state of prooxidant-antioxidant systems was evaluated according to the content of diene conjugates and thiobarbituric acid, which are products of lipid peroxidation, and key antioxidant (AO) enzymes – catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) in the blood. In the control group, a significant activation of lipid peroxidation was developing, a concentration of primary and secondary products' peroxidation in the animals' peripheral blood were increasing. When application of 2.5% ointment to the animals of treated group, the SOD activity was decreasing. In comparison with the other enzymes, an activity of enzyme – catalase remained practically unchanged. Comparative analysis of the groups with and without linear wounds has shown shift of equilibrium towards the activation of free-radical processes and reduce of AO protection.

Conclusions. It was identified, that the ointment of dry licorice extract in the treatment of linear skin wounds increases an antioxidant protection and decreases the activation of free radical processes.

ENZYMATIC REDOX SYSTEM OF GLUTATHIONE IN INFLAMMATION OF VARIOUS LOCALIZATION

Bereznyakova A.I., Cheremisina V. F.
National Pharmacy University, Kharkiv

The glutathione system consists of reduced glutathione and specific enzymes which provide regeneration of reduced glutathione from its oxidized form. Glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione transferase are the main ones.

As glutathione enzymatic redox system is an important component of antioxidant system in case of inflammation and ensures peroxides and hydroperoxides detoxication, inactivates free radicals, the aim of this study is to analyze the dynamics of the main glutathione redox system enzymes in the inflammatory process in different locations. As a result we established Regardless of the site of inflammation an imbalance occurs in glutathione system as a violation of the reduced and oxidized glutathione ratio associated with increased consumption of reduced glutathione during free radicals neutralization, which are formed due to the lipoperoxidation activation.

Noteworthy is that at the same time as reduced glutathione has antioxidant activity in serum, the oxidized glutathione prevalence indicates the depletion of antioxidant capacity of the body. Thus, the data shows a marked imbalance of reduced and oxidized glutathione and antioxidant capacity shortage of blood in rats with acute inflammation.

Regardless of the inflammatory process localization a significant decrease of all three enzymes which are involved in the regeneration of reduced and oxidized glutathione occurs. Reducing activity formed from 1.3 times to 2.8 times in such sequence: heart, eyes, joints and kidneys. This can be explained by different rates of blood velocity in organs and associated with this speed glutathione turnover in the body and different histohematogenous organs barriers permeability and blood rheology. Significant decrease of reduced glutathione in the blood serum of nonlinear albino rats (220.0 180.0 g.) with the inflammatory process in different locations connected with the lack of specific enzymes of glutathione system which ensure the reduction of oxidized glutathione and, consequently, supplement the pool of reduced glutathione.

WOUND CARE MARKET OVERVIEW IN UKRAINE

Derimedvid L.V., Tsulun E.V., Kryvusha O. O., Grevtsova I.B.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
derimedved@mail.ru

The dynamics of pharmaceutical market development puts in high requirements to professionals, who has to have adequate information about the range of the drugs available at the market, their efficacy, special indications for use and costs. Wide range of medical forms is currently present at the market and significant proportion of them is formed by products with plastic and visco-elastic medium, including ointments, gels, liniments, pastes. Ointments have the greatest impact in treatment of inflammatory skin diseases (21%), wounds and bacterial skin infections (18%). Patients can be affected by a wide variety of wounds, including chronic ones such as pressure ulcers or diabetic ulcers, to acute wounds like traumatic injuries. Acute wounds can be life-threatening with scarring and infection potential issues. Chronic wounds are often difficult to heal, impact the patient's quality of life.

Growth in the wound-care management market is expected to be driven by the increasing prevalence of pressure ulcers, diabetic ulcers and venous ulcers aligned with increasing patient awareness. Growth is being driven by the following factors:

- increased life expectancy;
- growth of aging population;
- increase incidence of diseases such as diabetes;
- introduction of technologically advanced products and therapies that are more clinically efficient and cost-effective than their conventional counterparts;
- increasing focus on prevention.

The group of drugs for local wound care present in Ukrainian market numbers 27 INN, 79 items for dosage forms, 35 out of them are produced by foreign companies, 44 by national. Wound-healing drugs manufacturers include 15 national and 20 foreign enterprises. Nowadays there are 44 pharmaceuticals for local treatment of wounds in the form of ointment, 11 in the form of cream, 4 in the form of gel, 4 in the form of liniment and one in the form of jelly. Such INN as Povidone-iodine and Dexpanthenol are the most widely represented at the market of wound-healing drugs for local treatment, counting 5 trade names each. Among 42 trade names of drugs for local treatment of wounds 19 are mono component and 13 – combined. As you can see, there is a prevalence in mono component drugs and it doesn't always refer to medico-biological requirements that are applicable to the preparations for local treatment of wounds, and there for they should be used in combination with other preparations.

According to medico-biological requirements drugs for local treatment of wounds to influence different links in the pathogenesis of wound healing process should contain: for the I phase – components with antimicrobial, anti-inflammatory dehydrating and anesthetic action, for the II phase – antimicrobial components, optimal dehydrating (to prevent damage to granulation tissue), anti-inflammatory and reparative activity and for the III phase – components with protective effect (fats of vegetable or animal origin) as well as a moderate antiseptic and reparative properties.

Taking all the foregoing into account, there is a prospective of new drugs for local treatment of wounds development. That will meet all the current medico-biological requirements and with consideration to the existing situation at the market.

MODERN HOMEOPATHIC PROSTATOTROPIC DRUGS IN THE MEDICAL UROANDROLOGICAL PRACTICE

Karnaukh E.V., Olefir A.S.

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

Homeopathic medicines as allopathic drugs are used in complex treatment of the prostatopathys (prostatitis, prostatodinia, hyperplasia) widely. These drugs are manufactured according to special homeopathic formulation by combining the active plant ingredients (Adam's tree, Hemlock, Cinchona, Sabal, Mold green, Horsetail, Thuja), inorganic ingredients (Sulfur, Selenium, Phosphorus, Mercury) and animal feed ingredients. Homeopathic drugs are used in very low doses to minimize possible side effects.

The diversity of homeopathic drugs allows their selective destination: Gentos (Richard Bittner, Austria), Bioline-Prostate (Bob Walsh Enterprises Inc., USA) used for the treatment of the adenoma;

Sabal-Gomakkord (Haylmittel Heel GmbH, Germany), Androvita (Glenmarc distributors, Hungary), Prostaten (JSC Edas, Russia), Prostaton and Adenoma-Gran (JSC National Homeopathic Union, Ukraine) and Gentos (Richard Bittner, Austria) have more rapid therapeutic effect in the treatment of the concomitant chronic prostatitis; Potentsiin (SPA Alcoy, Russia), EDAS-132, EDAS-932 (JSC Edas, Russia) in the treatment of the sexual disorders; Jackass (Homeopathic firm Peak Crimea, Ukraine) and EDAS-102 (JSC Edas, Russia) in the treatment of the elevated levels of prostate-specific antigen; Populus Compositum (Haylmittel Heel GmbH, Germany) for the treatment of the prostatopathys with concomitant urolithiasis.

These drugs have anti-inflammatory, antioxidant, antiproliferative, capillaroprotective, anti-ischemic, anti-microbial and anti-carcinogenic effects, reduced immune-hormonal and stromal-vascular microcirculation, normalize urination. This complex effect of the homeopathic drugs helps to restore/conservation functions of the men's «second heart». Modern homeopathic prostatoprotectors are very popular and demand medicines in terms of their economic affordability and convenient outpatient treatment in the modern medical uroandrological practice.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)-8-ГІДРОКСИМЕТИЛКСАНТИНІВ

Александрова К.В., Юрченко Д.М., Дячков М.В., Нікітченко Ю.В.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Невід'ємною частиною життєдіяльності більшості живих організмів є кисень, що забезпечує механізми синтезу енергії аеробних реакцій та ферментативно-метаболічну активацію всіх функцій. В умовах оксидативного стресу активні форми кисню атакують макромолекули клітинної мембрани, що призводить до їх деструкції. Пероксидація ненасичених жирних кислот супроводжується утворенням високотоксичних проміжних сполук, які мають руйнівну дію на оточуючі тканини.

Модифікація протеїнів та інших біомолекул продуктами пероксидації ліпідів займає центральне місце при багатьох патологічних станах, пов'язаних з радикальними пошкодженнями. Вони інгібують синтез протеїнів, активність ензимів, сприяють підвищенню згортання крові, викликають окисну деструкцію протеїнів. Так, МДА здатен реагувати з аміногрупами амінокислот, протеїнів, приймає участь в утворенні шифових основ або дигідропіридинів. Подібна дія призводить до зміни структури рецепторів, іонних каналів, цитоскелету клітини, ферментів, гальмування синтезу внутрішньоклітинних посередників та викликає деструкцію ДНК та РНК.

На сьогоднішній день йде ґрунтовна робота зі створення нових, малотоксичних, високоактивних сполук серед похідних ксантину, що чинили б потужну антиоксиданту дію.

З метою пошуку таких речовин нами було здійснено дослідження антиоксидантної активності (АОА) нових похідних 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметил-ксантинів. Експеримент проводили з використанням *in vitro*-методу визначення АОА шляхом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпопереокиснення з наступною спектрофотометричною детекцією ТБК-реактивів при 532 нм (еталону порівняння – дибунол).

Результати проведеного дослідження дозволили відібрати ряд найактивніших сполук, що за силою АОА перевищують референс-препарат, а також визначити певні закономірності взаємозв'язку «структура-активність».

МЕТОД «МОЗКОВОГО ШТУРМУ» ПРИ ВИКЛАДАННІ ПРЕДМЕТА «ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ»

Андрющенко В.П., Кушта Ю.Ф.

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Вступ. При викладанні дисципліни «Загальна хірургія» за принципами Болонської декларації широко використовуються інтерактивні форми навчання. Застосування таких форм у значній мірі оптимізує розумову активність студентів, адаптує їх до прийняття рішень в екстремальних умовах. В порівнянні з традиційними формами навчання студенти можуть засвоїти значно більший об'єм наукової інформації за відносно короткий проміжок часу, причому з кращим сприйняттям матеріалу в контексті практичної діяльності. Віднедавна на кафедрі розпочалося широке використання методів інтерактивного навчання студентів, в тому числі із запровадженням методики «мозкового штурму».

Мета дослідження полягала в аналізі ефективності застосування методики «мозкового штурму» при вивченні предмета «Загальна хірургія» вітчизняними та іноземними студентами III – X курсів медичного та стоматологічного факультетів.

Результати та їх обговорення. Зміст методу «мозкового штурму» полягає у наступному. Кількість учасників навчання складається не більше як з 10 – 12, що відповідає числу осіб в одній академічній групі. Практичне заняття обов'язково має відбуватися у палаті, перев'язувальній чи операційній, безпосередньо біля пацієнта. Студенти розташовуються колом, щоб бачити міміку та вираз обличчя один одного. Знаходження студентів у стоячому положенні сприяє їх додатковій активізації. Час обговорення обмежується (до 30 хвилин), тому що дефіцит часу активно стимулює розумову діяльність. Заняття умовно поділяється на три етапи.

Перший – це постановка проблеми. Викладач академічної групи дає конкретне завдання. Слід відмітити, що «метод мозкового штурму» найкраще використовується при вирішенні негайних проблем пацієнта, при екстрених та невідкладних ситуаціях.

Наступним, основним етапом, є генерація ідей. Студенти по чергово висловлюють свої конкретні пропозиції щодо певної проблеми. Координує активність студентів викладач групи. В жодному разі він не обмежує кількість запропонованих ідей. При реалізації «мозкового штурму» не існує критики жодної ідеї, якою би парадоксальною вона не виглядала. Водночас на цьому етапі викладач не повинен навіть і позитивно оцінювати студентів, щоб не пригнічувати творчий настрій та не відволікати від основного завдання. Викладач лише заохочує незвичні або навіть абсурдні ідеї. При цьому він може поєднувати ідеї та покращувати їх.

Останнім етапом вважається аналіз ідей. Викладач по чергово проводить аналіз кожної запропонованої позиції, наводить аргументи «за» і «проти». Даний етап можна імпровізувати наступним чином. Наставник створює у студентській групі комісію у складі 2 – 3 людей, які визначають найкращі позиції (запропоновані ідеї) у колективі. Впровадження у навчальний процес методики «мозкового штурму» довело її ефективність у засвоєнні дисципліни.

Висновки.

1. Методика «мозкового штурму», яка сприяє спільному розв'язанню проблеми, істотно стимулює творчу активність студентів.

2. Зазначений інтерактивний метод проявляє найбільшу ефективність при вивченні тем «Способи зупинки кровотеч», «Ускладнення під час переливання крові та кровозамінників», «Серцево-легенева реанімація».

3. Завдяки методу «мозкового штурму» студенти набувають навички вибудовувати образи засобами мови з використанням медичної термінології, а також вміння їх чітко формулювати та виголошувати.

НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЇ ДО ЛІКІВ

Бабаджан В.Д., Сидоров О.П.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Шкірні тести для діагностики медикаментозної алергії негайного типу далеко не завжди можуть бути використані, для їх проведення існує досить багато протипоказань і достовірність цих тестів відносно невисока.

З метою виявлення гіперчутливості негайного типу використовують наступні *in vitro* тести: визначення активності триптази, концентрації специфічних імуноглобулінів Е у сироватці крові, тест активації базофілів в присутності потенційного алергену. Для виявлення гіперчутливості уповільненого типу використовують такі *in vitro* тести: визначення появи маркерів CD69 Т-лімфоцитів в присутності потенційного алергену, визначення рівнів цитокінів у супернатанті лімфоцитів після інкубації в присутності потенційного алергену.

Тест антигенної стимуляції клітин та його цитометричний варіант (Flow–CAST-FAST) є сучасними методами діагностики гіперчутливості негайного типу. Для оцінки контрольованої стимуляції клітин імунної системи алергенами групи пеніциліна за допомогою методу CAST/FAST був створений комплекс бензилпеніцилін-полілізин, а для оцінки алергенності метаболітів бензилпеніциліна була підібрана суміш мінорних детермінант. Тест визначення триптази в сироватці крові на відміну від визначення специфічних імуноглобулінів до лікарських препаратів не залежить від виду лікарського засобу, тому існують значно ширші можливості його застосування. Тест активації базофілів, з використанням методу проточної цитометрії дозволяє виміряти *in vitro* рівень IgE-залежної відповіді на алергени у сенсibilізованих пацієнтів. Визначення активації Т-лімфоцитів по маркеру підвищеної регуляції рецепторів CD69 дозволяє завчасно встановлювати наявність сенсibilізації пацієнтів до лікарських засобів.

Триптазний тест, тест активації базофілів, тест трансформації лімфоцитів і тест антигенної стимуляції клітин стандартизовані, їх використання дозволить збільшити результативність діагностики медикаментозної алергії.

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ НЕВРИТІВ НИЖНЄАЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Барило О. С., Фурман Р. Л.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
м. Вінниця, Україна

Переломи кісток лицьового скелета складають від 5-6% до 7-9 % травматичних ушкоджень скелета. На переломи нижньої щелепи припадає до 65-85 % від загального числа травм тканин обличчя. Найчастіше, при переломах нижньої щелепи в області тіла і кута, супроводжується пошкодженням нижнєальвеолярного нерва в каналі нижньої щелепи. З огляду на те, що нерв досить еластичний, повного перерізування не спостерігається, а має місце часткове пошкодження або стиснення нерва. Клінічна симптоматика при стисненні нерва в нижнєщелеповому каналі характерна для травматичного невриту. Хворі скаржаться на інтенсивну біль, оніміння нижньої губи та шкіри підборіддя. До лікування посттравматичних ушкоджень нижнього альвеолярного нерва лікарі приступають тільки після появи у потерпілих виразної клінічної симптоматики, зазвичай пізно, що значно знижує ефективність терапії, що проводиться.

Метою нашого дослідження була оцінка клінічної ефективності використання препарату Нуклео ЦМФ форте при лікуванні переломів нижньої щелепи, що супроводжується пошкодженням нижнєальвеолярного нерва.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети нами було проведено оперативне втручання та подальше післяопераційне лікування 50 хворих з ангулярними переломами нижньої щелепи, що супроводжувались клінікою пошкодження нижнього альвеолярного нерва.

В групі порівняння проводилась репозицію уламків та двощелепове шинкування, використання антибіотика широкого спектру дії (цефтріаксон), нестероїдного протизапального препарату (диклофенак). В основній групі проводилась аналогічна терапія, але додатково вводився препарат Нуклео ЦМФ форте парентерально (в/м) в дозі 3 мл один раз на добу 10 ін'єкцій (починаючи з 3 доби лікування).

Проводилось суб'єктивне оцінювання больового синдрому з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ).

Для об'єктивного дослідження було відібрано данні об'єктивного обстеження – порушення тактильної чутливості, порушення температурної чутливості, порушення больової чутливості нижньої губи та підборіддя.

дя, порушення мандибулярного рефлексу. Дослідження чутливості тканин області підборіддя, нижньої губи на стороні ушкодження і симетричної стороні проводилося за допомогою сенсорних тестів.

Результати дослідження. Обстеження протягом періоду лікування тричі: на момент початку лікування, на 7 добу та на 14 добу. І в основній групі і в групі порівняння показники ВАШ (візуально-аналогової шкали) мали тенденцію до зниження, але неоднакові в двох групах. В основній групі на час поступлення на лікування показники майже не відрізнялись від таких в групі порівняння, на 7 добу вони були нижчими на 1,15 рази, що теж має не суттєву різницю. Але, на момент виписки (14 доба) показники ВАШ були в 2,9 меншими від таких в групі порівняння.

Виявлено регрес порушення тактильної, температурної та больової чутливості в обох групах. В групі порівняння відновлення тактильної, температурної та больової чутливості та мандибулярного рефлексу проходило повільно і за період спостереження суттєво не змінилось. В основній групі на 14 добу різниця показника тактильної чутливості була менша від такої в групі порівняння в 2,68 рази, температурної – в 2,83 рази, больової – в 2,3 рази, величина порушення мандибулярного рефлексу – в 2,76 рази.

Висновки:

Можна стверджувати, що препарат Нуклео ЦМФ форте мінімізує порушення мандибулярного рефлексу в зоні іннервації. Разом з цим, значно зменшує інтенсивність проявів всіх видів порушення чутливості в зоні іннервації нижнього альвеолярного нерва. Нуклео ЦМФ форте пришвидшує регрес больового синдрому в період лікування. Використання препарату Нуклео ЦМФ форте є виправданим в комплексній терапії переломів нижньої щелепи, що супроводжується клінічними проявами пошкодження нижньєальвеолярного нерва.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ АКТИВАТОРІВ АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТІВ НА КІНЕТИКУ РОСТУ МІКРООРГАНІЗМІВ

Батрак О. А., Осолодченко Т. П., Андреева І. Д., Лук'яненко Т. В.,
Штикер Л. Г.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
НАМН України», м. Харків

Основним завданням розвитку мікробіологічної біотехнології є кількість отриманого кінцевого продукту та визначення його вартості, де причиною цього є повільне нарощування маси мікроорганізмів – продуцентів біотехнологічного продукту і уповільнений синтез останнього. Актуальними є способи підвищення як відсотка виходу біотехнологічних білкових продуктів, так і нарощування маси мікроорганізмів в кілька разів.

Мета роботи – вивчення впливу активаторів алостеричних ферментів класу фосфокінази на кінетику росту мікроорганізмів та швидкість колонієутворення.

В роботі були застосовані тест-штами мікроорганізмів:

S. aureus ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ATCC 885/653, *P. aeruginosa* ATCC 9027, які культивували на поживному агарі у присутності двох видів стимуляторів, концентрація яких становила від 0,001 мг / мл до 0,1 мг/мл і без них. В якості контролю був обраний поживний агар.

На поживних середовищах з додаванням стимуляторів кількість колоній досліджених мікроорганізмів перевищувала їх кількість у порівнянні з кількістю на звичайному агарі в 2-3 рази. Спостерігалось прискорення і колонієутворення мікроорганізмів. На підставі результатів досліджень з вивченням комбінованого впливу стимуляторів на зростання тест-штамів мікроорганізмів був підібраний комплекс, який складався з похідних ізохіноліну та імідазолу в концентрації 0,001 мг / мл. Біологічні властивості досліджуваних штамів мікроорганізмів під впливом стимуляторів росту не змінюються.

Дослідження свідчить про перспективність розробки середовища для більш прискореного нарощування біомаси мікроорганізмів з метою отримання речовин мікробного походження для потреби медицини, фармації, сільського господарства та інших галузей біопромислового виробництва.

МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУВАЛЬНА ДІЯ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З АНЕСТЕЗИНОМ ТА СУХИМ ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКИ

Березняков А.В.

Національний медичний університет, м. Харків, Україна

Захворювання алергічного характеру в даний час явища дуже поширені. З різних причин на шкірі з'являються папульозні і везикулезні висипання, які можуть розкриватися і залишати мокнучі ерозії, а іноді ділянки некрозу, кірки і лусочки. Для гострих дерматитів характерно запалення, що супроводжується гіперемією і набряком, свербіж, печіння і біль. Процес може поширюватися на інші ділянки шкіри, а не тільки в місці дії алергену. Тому, враховуючи особливості протікання даних процесів, лікування алергічних дерматитів повинно проводитися за допомогою комбінованих мазей, до складу яких входять речовини з протизапальною і протиалергічною активністю.

Мета роботи – дослідження місцевоанестезувальної дії нової комбінованої мазі з анестезином та сухим екстрактом солодки.

Результати дослідження. Місцевоанестезувальну дію нової комбінованої мазі визначали на моделі анестезії ока кроля. В експерименті були використані кролі породи Шиншила масою 2,5 кг, яких розподілили на 2 групи по 5 тварин у кожній. Перша група отримувала експериментальну мазь, друга група – препарат порівняння – 5% мазь анестезина, виробництва «Татхімфарм». У ході дослідів тваринам закладали за нижню повіку дослідну мазь та мазь порівняння в кількості 0,1 г. Потім подразнювали рогівку тонким кінським волосом від зовнішнього кута до зіниці, що викликало зажмурювання ока. Про ступінь місцевоанестезувальної дії досліджуваної мазі судили за: швидкістю появи місцевої анестезії – час від закладання речовини до зникнення зажмурювання ока при подразненні та тривалістю дії анестезії – час з моменту припинення зажмурювання ока до його появи знову.

Висновки: Встановлено, що нова комбінована мазь з анестезином та сухим екстрактом солодки має достатньо високу місцевоанестезувальну активність, яка дорівнює препарату порівняння.

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Березняков А.В.

Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

В последнее время возросла распространенность туберкулеза, вызванного микобактериями, устойчивыми к препаратам первой линии терапии (производным гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) и антибиотику рифампицину), а также отмечена устойчивость бактерий к препаратам второй линии терапии (аминогликозидам и фторхинолонам).

Компанией Janssen Pharmaceutica разработан и уже внедрен в производство препарат Бедаквилин (торговое название препарата – «Сиртуро») для лечения туберкулеза у взрослых с множественной лекарственной устойчивостью.

Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания микроорганизмов. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки. Бедаквилин активен в отношении лекарственно чувствительных и лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

Бедаквилин – таблетированный пероральный препарат немедленного высвобождения. Общая продолжительность курса лечения составляет 24 недели. 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель, далее (с 3 по 24 недели) по 200 мг с перерывом не менее 48 часов между дозами. Наивысшие концентрации создаются в легочной ткани, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени. Незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер. Для повышения биодоступности препарат следует принимать во время еды. Выводится из организма главным образом кишечником.

В рамках соглашения с международной фармкомпанией Janssen Pharmaceutica в 2014 году производить «Бедаквилин» собирается ОАО «Фармстандарт», которому принадлежат восемь заводов по производству лекарственных средств, расположенных в городах России, а также в Украине (г. Харьков)

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СЕРЕД ВПЕРШЕ СИНТЕЗОВАНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНІВ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

Білай І.М., Данільченко Д.М.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

У медичній практиці багато природних і синтетичних похідних ксантину (2, 6-диоксипурину) знайшли широке застосування як препарати серцево-судинної дії, стимулятори ЦНС, що мають вплив і на інші системи й функції організму. Виявлено речовини з діуретичною, протизапальною, гіпотензивною, гіпоглікемічною, антигістамінною, антимикробною, психотонічною, протипухлинною, радіозахисною активностями, що свідчить про перспективність й актуальність пошуку біологічно активних сполук у цьому ряді.

Тому вважаємо за необхідне дослідження гострої токсичності вперше синтезованих на кафедрі біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ нових похідних 3-метилксантину.

Експеримент проводився на білих нелінійних щурах. Вивчення загальної дії та гострої токсичності виконували по експрес-методу В.Б. Прозоровського на білих нелінійних щурах. Використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження проводились через 24 години.

В результаті експериментальних досліджень серед 8 речовин було виділено 4 сполуки, які проявляли найменшу токсичну дію і вважаються нетоксичними.

Ці сполуки рекомендовано для подальшого вивчення гіпоглікемічної активності. Дослідження речовин серед вперше синтезованих 3-метилксантинів продовжується і надалі.

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТУ ПІД ВПЛИВОМ 4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Білай І.М., Михайлюк Є.О., Світлицький А.О., Парченко В.В.,
Панасенко О.І., Книш Є.Г.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Алкоголізм в нашій країні є великою проблемою. Через велику кількість хворих на алкоголізм їх підрахунок стає майже неможливим. Щорічно на облік стає близько 100 тисяч алкоголіків. З печінкою, в свою чергу, під дією етанолу відбуваються патологічні зміни.

Метою досліджень було вивчення змін, які відбуваються в печінці під впливом 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу за умов алкогольного гепатиту.

Досліди виконані на щурах обох статей, лінії Вістар масою 120 – 170 г. Алкогольний гепатит моделювали шляхом введення 40% розчину етилового спирту *per os* у кількості 7 мл/кг. В якості препарату порівняння використовували тіотриазолін. Перед забором матеріалу піддослідних тварин присипляли за допомогою інгаляційного наркозу з використанням етилового ефіру. Під час автопсії проводили візуальну оцінку стану органів грудної та черевної порожнини. Щурів та їх органи зважували на аналітичних вагах (в мг) і обчислювали відносну масу (%).

У тварин після введення 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу структура печінкових часточок, так само як і розміри печінкових судин не відрізняється від таких у інтактних тварин. Зустрічаються поодинокі клітини з явищами гідровакуольної дистрофії. У клітинах печінки цитоплазма ШИК – позитивна, кількість і локалізація гранул глікогену відповідає таким у інтактних тварин, що свідчить про відновлення синтетичної функції печінки. Явища жирової дистрофії і тільця Меллорі не знайдені, що свідчить про тимчасовий характер алкогольної дистрофії і практично повне зникнення наслідків алкогольного отруєння під дією досліджуваної сполуки.

Проведені дослідження підтверджують перспективність дослідження гепатопротекторних досліджень 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКУ

Бойко Т.Й., Сорочан О.В., Стойкевич М.В., Мосалова Н.М.,
Толстикова Т.М.

ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

Одним із частих системних проявів ХЗК є анемічний синдром, пов'язаний з втратою крові внаслідок кишкових кровотеч, недостатнім надходженням та абсорбцією нутрієнтів, а також з основним запальним процесом. Найчастіше при цих захворюваннях спостерігається сполучення залізодефіцитної анемії (ЗДА) та анемії хронічного захворювання (АХЗ). Мультифакторна природа анемічного синдрому обумовлює труднощі в його лікуванні.

Метою дослідження було розробити диференційний підхід до лікування анемічного синдрому у хворих на ХЗК в залежності від типу анемії та визначити його ефективність.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 30 хворих на ХЗК з анемією, середній вік яких склав $(38,7 \pm 1,4)$ роки. Хворим проводився загальний аналіз крові з за допомогою гематологічного аналізатора ХТ-2000і фірми «Sysmex» (Японія). Визначався рівень сироваткового заліза (Fe), насичення трансферину залізом (НТ Fe), загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки, ненасиченої залізо зв'язуючої здатності сироватки крові з використанням набору «Філісіт-Діагностика». Вміст феритину (Ф) визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи «Алкор Био» (Росія); рівень розчинних рецепторів трансферину (sTfR) (тест-система Bio Vendor, Чехія); еритропоетину (тест-система «Вектор-Бест», Росія), гепсидину (набір ELISA Hepsidin-25, Німеччина), фактору некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) (тест-система «Вектор-Бест» (Росія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

При наявності ЗДА на фоні активного запалення, тобто комбінації ЗДА і АХЗ, що підтверджувалось зниженням Fe, співвідношенням між рівнем TfR та логарифмом Ф сироватки (індексом $TfR/\log \Phi$) >1 , та збільшенні рівня гепсидину-25 в сироватці крові $> 10,0$ нг/мл, призначалось залізо для парентерального введення (ферум-лек або мальтофер) по 100 мг № 5-10, а після зменшення активності запалення та рівня гепсидину $<10,0$ нг/мл продовжували терапію сульфатом заліза для перорального застосування (тардіфероном) по 1 таблетці 1 раз на день впродовж 1-2 місяців, а при наявності ЗДА, що підтверджувалось індексом $TfR/\log \Phi > 2$, та рівні гепсидину $< 4,0$ нг/мл – призначався тардіферон протягом 1-2 місяців. Пацієнти з АХЗ отримували тільки базисну протизапальну терапію.

Результати. Поряд з покращенням клінічної симптоматики спостерігався позитивний вплив на показники червоної крові в усіх групах хворих: вірогідно збільшився рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів ($p < 0,05$), покращились еритроцитарні індекси, у хворих з ЗДА та ЗДА+АХЗ спостерігалось достовірне збільшення рівня гематокриту ($p < 0,01$).

На фоні лікування у пацієнтів з ЗДА вміст Fe підвищився в 1,4 рази, НТ Fe збільшувалось в 1,3 рази. При змішаному типі анемії спостерігалось підвищення рівня Fe майже в 2 рази та НТ Fe в 1,8 рази, ($p < 0,05$). При АХЗ також підвищувався вміст Fe в 1,5 рази та НТ Fe у 1,4 рази.

У хворих із ЗДА після лікування спостерігалось достовірне підвищення рівня Ф в 1,6 рази ($p < 0,05$) та зниження рівня sTfR в 2 рази ($p < 0,05$), що свідчило про поповнення запасів Fe в організмі.

У хворих зі сполученням ЗДА та АХЗ достовірно знизилась рівні sTfR (в 2 рази), гепсидину (в 2,4 рази), ФНП- α (в 4,3 рази), ІЛ-6 (в 2,4 рази) ($p < 0,05$), що відображувало ефективність як замісної терапії залізом, так і базисного лікування.

У хворих з АХЗ спостерігалось достовірне зниження рівня гепсидину в 6 разів, ФНП- α у 2,8 рази, ІЛ-6 в 4,5 рази ($p < 0,05$) та тенденція до зниження рівня Ф в 2,4 рази, що вказувало на зменшення активності запалення.

В усіх групах спостерігалось достовірне зменшення продукції ЕПО: у хворих із ЗДА в 2,8 рази, у хворих зі сполученням ЗДА та АХЗ в 2,6 рази, у хворих з АХЗ в 2,9 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, диференційований підхід до корекції анемії у хворих на ХЗЗК з урахуванням типу анемії та вибір адекватного методу введення препаратів заліза з урахуванням рівня гепсидину в сироватці дозволяє отримати максимальний позитивний ефект, що проявляється покращенням клінічної симптоматики, показників ферокінетики, збільшенням рівня Hb та еритроцитарних індексів. Призначення препарату заліза для парентерального введення на фоні активного запалення дозволяє уникнути побічних ефектів та зменшити активність хвороби.

ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ДЕРМАТОКОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Болотная Л.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

Псориаз с локализацией на волосистой части головы относится к тяжелым проявлениям дерматоза, у большинства больных сопровождается зудом, выраженной десквамацией, характеризуется упорным течением. Видимые проявления болезни приводят к косметическим дефектам, снижению самооценки и качества жизни пациента.

Лечение псориаза волосистой части головы является актуальной проблемой. Препараты для местного применения выпускаются в различных формах (мази, кремы, растворы, гели, масла и др.). При такой локализации процесса выбор метода лечения часто определяется препаратом и режимом его нанесения, предпочтительным для пациента. Это необходимо учитывать, так как отсутствие у больного приверженности к лечению наружными средствами является препятствием для успеха.

При использовании традиционных местных лекарственных препаратов (мазь, крем) возникают некоторые проблемы («ожирение» волос, необходимость посторонней помощи при нанесении, частого мытья). Следовательно, простота применения играет важную роль в достижении результатов лечения. Одной из форм для наружного применения являются шампуни.

Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности лечебных шампуней у больных псориазом волосистой части головы в виде монотерапии и в комбинации с топическими глюкокортикостероидами. Ингредиенты шампуней – сера (5%), салициловая кислота (2-3%), ихтиол (2%), резорцинол (0,5%), эфирное масло можжевельника (0,5%), климбазол (0,6%), миконазол (0,4%) и др., обладают противовоспалительным, кератолитическим, кераторегулирующим, противогрибковым действием, что подтверждается регрессом высыпаний в процессе их использования. Отсутствие побочных реакций и удобство применения позволяет использовать шампуни в течение 1,5 мес. Дерматокосметические шампуни являются эффективными средствами в лечении псориаза волосистой части головы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Бречка Н.М., Бондаренко В.А., Малова Н.Г., Комарова И.В.,
Стеблина О.В., Сиротенко Л.А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины», г. Харьков

Основным осложнением простатитов является нарушение сперматогенеза, вследствие чего развивается бесплодие. Фармацевтический рынок простатопротекторов содержит огромный арсенал препаратов для терапии заболеваний предстательной железы (ПЖ), но их недостатком остается ограниченная способность влияния на весь комплекс нарушений в ПЖ. Ведется постоянный поиск препаратов, улучшающих состояние репродуктивной системы.

В последнее время использование препаратов, содержащих гликозаминогликаны, выявило их эффективность в терапии бесплодия, показано их положительное влияние на состояние сперматогенеза. Кроме того, протеогликанам принадлежит важная роль в регуляции функционирования семенников и синтезе тестостерона клетками Лейдига. Хондроитин сульфат является высокомолекулярным мукополисахаридом, гликозаминогликаном и используется в организме при синтезе протеогликанов в соединительной ткани.

Цель работы. Изучение влияния хондроитина сульфата на течение простатита, вызванного введением скипидара. Этиология данного вида простатита обусловлена иммунными и гемодинамическими нарушениями.

Материалы и методы. Животных, у которых вызывали простатит ректальным введением смеси скипидара с димексидом в соотношении 3:1, разделили на группы: 1 гр. – интактные; 2 гр. – контрольная патология – моделируемый скипидарный простатит; 3 гр. – группа животных, которым за 3-е суток до моделирования скипидарного простатита, и в течение 14 дней на его фоне вводили субстанцию хондроитина сульфата в дозе 60 мг/кг. Критериями развития патологии служили лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уменьшение массы предстательной железы. Уровень фруктозы и тестостерона, активность кислой фосфатазы (простатической) в сыворотке крови, а также показатели спермограммы определяли общепринятыми методиками. Для определения статистических различий использовали стандартный пакет программ «Statistica 5».

Результаты исследования. Полученные результаты свидетельствуют о развитии устойчивой модели скипидарного простатита, характери-

зующегося поражением дорсолатеральной части ПЖ, увеличением проницаемости сосудов, нарушением микроциркуляции и трофики, активацией противовоспалительных медиаторов и развитием воспалительного процесса, которое сопровождалось лейкоцитозом ($21,33 \pm 1,00$) и повышением СОЭ ($19,33 \pm 0,84$) как на 8, так и на 14 сутки эксперимента, эти показатели в группе животных с моделируемой патологией достоверно увеличивались относительно показателей интактного контроля почти в 2,5 раза. Также отмечалось снижение массы СП на 37 % и ПЖ на 41 %, что сопровождалось достоверным снижением уровня фруктозы в СП почти в 2 раза ($1,25 \pm 0,18$) ммоль/л и тестостерона ($14,00 \pm 1,17$) нмоль/л, а также увеличением активности кислой фосфатазы ($40,50 \pm 2,61$) Од/л в сыворотке крови. При этом показатели спермограммы резко ухудшались. Однако, в группе животных, которым на фоне скипидарного простатита, вводили хондроитина сульфат наблюдалась нормализация СОЭ ($10,20 \pm 0,86$) мм/год и снижение лейкоцитоза ($15,00 \pm 0,84$) 10^9 /л, наблюдалось повышение массы СП и ПЖ до контрольных показателей. Также, при введении изучаемой субстанции, в выше указанной дозе, уровень мужского полового гормона и активность кислой фосфатазы в сыворотке крови нормализовались. Но содержание фруктозы в семенных пузырьках повышалась только на 75%. Что касается показателей спермограммы у этой группы животных, то они полностью нормализовались.

Выводы. Лечебно-профилактическое введение субстанции хондроитина сульфата при моделировании скипидарного простатита способствует снижению воспалительного процесса в предстательной железе, нормализации ее массы, улучшению генеративной и инкреторной функции семенников у экспериментальных животных.

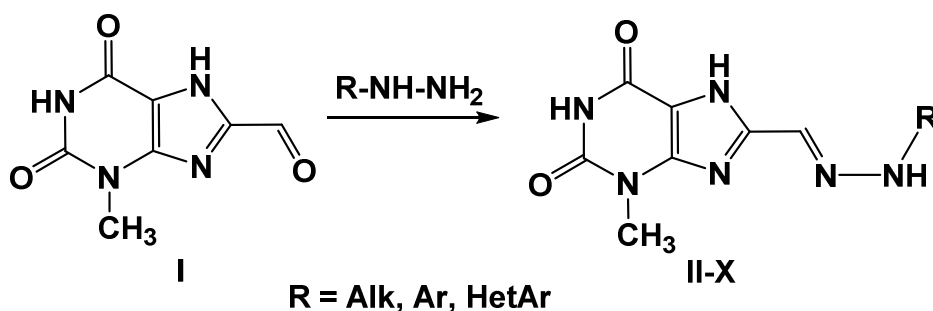
СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОНА

Васильев Д. А.¹, Прийменко А.О.², Пругло Е.С.¹, Казунин М.С.¹,
Кандыбей К.И.¹, Гнатов Н.И.¹, Прийменко Б.А.¹

Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье¹
КП «Фармация», г. Запорожье²

Синтез N-замещенных 2,6-диоксопуринов является одним из перспективных направлений поиска новых лекарственных средств. Наряду с разработкой методов синтеза природных производных пурина, широкое развитие получили исследования по созданию более доступных синтетических аналогов этих соединений, изысканию веществ менее токсичных и избирательно взаимодействующих с биологическими мишенями.

Для поиска биологически активных соединений с выраженной нейротропной активностью в ряду производных 3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона (II-X), нами проведено прогнозирование биологической активности производных пуриндиона-2,6 с помощью программы PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances) *in silico*, которое показало, что соединения II-X могут обладать нейротропной активностью. Соединения II-X получены взаимодействием I с различными производными гидразина в среде уксусной кислоты (рис. 1).



Полученные 8-замещенные азометины 3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона проходят первичный биологический скрининг.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ПМР-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Васюк С. О., Донченко А. О., Портна К. П.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Широкий спектр лікарських засобів на основі ацетилцистеїну (АЦЦ) на фармацевтичному ринку України зумовлює гостру необхідність вдосконалення існуючих та розробки нових методів визначення АЦЦ.

Метою нашої роботи була розробка методики кількісного визначення АЦЦ за реакцією з 2,3-діхлор-1,4-нафтохіноном. Були досліджені такі лікарські форми як розчин для ін'єкцій («Флуїмуцил», Zambon S.P.A.), порошок для орального розчину («АЦЦ® 200», Sandoz Pharmaceuticals) та шипучі таблетки («АЦЦ® ЛОНГ», Sandoz Pharmaceuticals; «Флуїмуцил», Zambon S.P.A.).

Експериментально було встановлено, що АЦЦ реагує з даним реагентом при температурі 95°C у середовищі ДМФА з утворенням забарвленого продукту з максимумом світлопоглинання при 425 нм.

Підпорядкування закону Бера перебуває у межах концентрацій 4,48–8,40 мг/100 мл. Значення межі виявлення становить 0,88 мкг/мл, що свідчить про високу чутливість реакції.

На основі отриманих даних розроблена спектрофотометрична методика кількісного визначення ацетилцистеїну в готових лікарських формах, визначені, згідно ДФУ, основні статистично обґрунтовані валідаційні характеристики.

Розроблена високочутлива, проста у виконанні, валідна методика кількісного аналізу АЦЦ, яка може бути впроваджена в науково-педагогічний процес ВНЗ, застосована в лабораторіях з контролю якості ліків та ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств.

До того ж, похідні хінону є перспективними та доступними органічними кольорореагентами для розробки нових високочутливих методик кількісного визначення лікарських речовин аналогічної структури.

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-7-МЕТИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ

Григор'єва Л.В., Самура Б.А., Романенко М.І.
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Національний фармацевтичний університет, Харків
Запорізький державний медичний університет

Запалення займає провідне місце в патогенезі різних захворювань людини. Запалення та біль є найбільш частими симптомами різноманітних захворювань і представляють важливу клінічну проблему. У зв'язку з поліетіологічністю та особливостями механізмів розвитку запального процесу й больового синдрому для лікування таких захворювань застосовуються препарати різних фармакологічних груп, серед яких особливе місце займають препарати симптоматичної терапії – протизапальні засоби. Актуальність проблеми обумовлена не тільки розповсюдженістю захворювань, які супроводжуються цими синдромами, але й частотою побічних реакцій, що виникають при їх застосуванні.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) грають важливу роль в корекції запальних процесів в організмі хворої людини. Всі НПЗЗ підрозділяються на неселективні інгібітори, здатні блокувати ЦОГ-1 і ЦОГ-2, і селективні, пригноблюючі активність переважно ЦОГ-2. За рахунок блокади ЦОГ-2 НПВС несуть загрозу розвитку тромболітичних ускладнень і інфаркту міокарду, а блокада активності ЦОГ-1 приводить до пригнічення захисної дії простагландинів і розвитку виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки, в результаті зниження синтезу гастропротекторних простагландинів.

Проте в реалізації протизапальної дії препаратів цієї групи важливу роль відіграє їх здатність порушувати синтез лейкотриєнів, утворення вільних радикалів, вивільнення лізосомальних ферментів, підвищувати стабільність клітинних мембран, тобто проявляти антиоксидантні властивості. Відомо, що в патогенезі запалення і болю процеси вільнорадикального окиснення виконують важливу роль універсального механізму.

У зв'язку з цим вважається пошук нових ефективних і безпечних фармакологічних речовин, що володіють протизапальною активністю, актуальним завданням експериментальної фармакології.

Результати комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS ймовірних видів фармакологічної активності похідних 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-заміщених теоброміну свідчать про високу вірогідність наявності у них протизапальних властивостей, що послужило підставою для проведення експериментальних досліджень.

Метою роботи було вивчення залежності протизапальної активності від хімічної структури у ряду похідних 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-заміщених теоброміну.

Антиексудативний ефект вивчали на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням карагеніну. Як препарат порівняння використовували диклофенак (ЕД₅₀=8 мг/кг).

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах віварію згідно нормам і принципам Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей.

Результати експериментальних даних показують, що 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-заміщених теоброміну надають протизапальну дію, яка знаходилася в інтервалі від 18,7% до 42,9%. Найбільш активно виявилася сполука №10 – 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-*n*-етоксібензиліденгідразино теоброміну, яка в дозі 35,3 мг/кг пригноблювала розвиток експериментального карагенінового набряку лапки у щурів в середньому на 42,9%. Заміна у 8-му положенні молекули 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-заміщених теоброміну (спол. 10) *n*-етоксібензиліденгідразинового радикалу на бензиліденгідразиновий (спол. 1), *o*-гідроксіфенілетиліденгідразиновий (спол. 8), *n*-гідроксіфенілетиліденгідразиновий (спол. 7), *m*-гідроксібензиліденгідразиновий (спол. 3) і *o*-гідроксібензиліденгідразино (спол. 5) приводить до зменшення антиексудативної активності. Препарат порівняння диклофенак натрію пригноблював карагеніновий набряк лапки у щурів в середньому на 44,2%

Таким чином, серед вивчених похідних 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-заміщених теоброміну виявлена сполука №10 – 1-*n*-метил-бензил-7-метил-8-*n*-етоксібензиліденгідразино теоброміну протизапальну активність якої можна порівняти з дією диклофенаку натрію.

ВЛИЯНИЕ МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА В КОЖЕ И КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЛОКАЛЬНОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ

Гринь В.В., Звягинцева Т.В., Миронченко С.И.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Целью данной работы стало изучение влияния мази тиотриазолина с наночастицами серебра (НЧС) на состояние антиоксидантно-прооксидантного гомеостаза в коже и крови морских свинок при локальном ультрафиолетовом облучении (УФО). Исследования были выполнены на 24 морских свинках, разделенных на 4 группы: 1 – интактные (n=6); 2 – УФО (контроль, без лечения, n=6); 3 – УФО+мазь тиотриазолина 2% (ОАО «Химфармзавод «Червона зірка», Украина, n=6), 4 – УФО + мазь тиотриазолина, содержащая НЧС (получены путем электронно-лучевого выпаривания и конденсации разных веществ в вакууме в Институте электросварки им. Е.О. Патона, Украина, n=6). Активность препаратов изучали на модели ультрафиолетовой эритемы. Мази наносились на поврежденный участок кожи за 1 час до, через 2 часа после облучения и ежедневно до исчезновения эритемы. В крови и коже изучались продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ТБК-активные продукты ПОЛ (ТБК-АП). О функционировании антиоксидантных систем судили по активности в плазме и коже ключевых антиоксидантных (АО) ферментов – каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Определение ТБК-АП проводили по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Активность КАТ определяли по методу Барабоя В.А., активность СОД – методом окисления кверцетина в модификации В.А. Костюка. Полученные данные обрабатывались статистически, при сравнении выборок использовался критерий Стьюдента. По результатам нашего исследования в группе без лечения эритемная реакция исчезала на 10 сутки, под влиянием мази тиотриазолина – на 8 сутки, мази тиотриазолина с НЧС – на 6 сутки. В группе без лечения содержание ТБК-АП в крови и коже было выше нормы на 30% и на 53% соответственно. Под влиянием мази тиотриазолина уровень ТБК-АП в крови животных был меньше, чем в группе без лечения на 32%, в коже – на 23%; мази тиотриазолина с НЧС – на 36%, в коже и 30% соответственно. Обе мази нормализовали содержание ТБК-АП в крови. При воздействии УФО концентрация КАТ и СОД в крови во 2-ой группе уменьшалась на 38% и 35% соответственно по сравнению с интактными животными. При применении мази тиотриазолина и мази тиотриазолина с НЧС наблюдалась активация АО-защиты в крови, сравнивая с таковой у интактных животных (показа-

тели достоверно не отличались между собой и в сравнении с интактными). Направленность изменений концентрации КАТ и СОД в коже аналогична обнаруженной в крови. Уровень КАТ и СОД в группе без лечения был достоверно меньше нормы на 39% и 28% соответственно. Содержание КАТ и СОД в коже животных 3-ей группы было меньше нормы на 28% и 21%, но выше на 16% и 11% по сравнению с контролем. Концентрация КАТ в коже животных 4-ой группы была выше на 13% по сравнению с интактными животными и на 47% больше, чем в контроле. Уровень СОД достоверно не отличался от показателя интактной группы и был на 29% выше по сравнению с контролем. Под влиянием мази тиотриазолина с НЧС наблюдалась более сильная активация АО-системы, чем при применении препарата «Мазь Тиотриазолина 2%» (уровень КАТ и СОД в коже морских свинок 4-ой группы достоверно выше на 37% и 22% соответственно, чем в 3-ей группе). Таким образом, прослеживается связь между накоплением продуктов ПОЛ и активностью АО-системы в крови и коже и степенью выраженности эритемы при местном УФО. При лечебно-профилактическом применении препараты «Мазь Тиотриазолина 2%» и мазь тиотриазолина с НЧС оказывают выраженное фотопротекторное, антиоксидантное и противовоспалительное действие, что подтверждается нормализацией прооксидантно-антиоксидантных процессов. Включение НЧС увеличивает эффективность стандартной мази тиотриазолина.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД ПОХІДНИХ 8-АМІНО-7-БЕНЗИЛКСАНТИНІВ

Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Корнієнко В.І., Самура Б.А.,
Мамедлі Жале

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Препарати анальгетичної та протизапальної дії займають одне з основних місць в арсеналі фармакотерапевтичних засобів лікарів практично всіх спеціальностей. Вони набули широкої розповсюженості в якості препаратів патогенетичної та симптоматичної терапії при різноманітних терапевтичних, хірургічних, акушерсько-гінекологічних захворюваннях, а також у педіатрії. Водночас, практично всі відомі на сьогоднішній день лікарські засоби цієї групи мають велику кількість різноманітних побічних ефектів. Застосування, наприклад, всім відомих нестероїдних протизапальних засобів може призвести до виникнення гіперацидного гастриту та виразки шлунка, тромбоцитопенії з гіпокоагуляційним синдромом та кровотечею, а також до багатьох інших ускладнень. Враховуючи досить високий ступінь спорідненості молекул похідних ксантинів з молекулярно-біохімічним континуумом організму людини, доцільним є пошук та створення нових протизапальних та анальгетичних препаратів з очікуваними мінімальними побічними ефектами на основі ксантинового ядра.

Оскільки анальгетичний та протизапальний ефекти є окремими складовими прояву протизапальної активності лікарських засобів, має сенс розглядати результати дослідження анальгетичної та протизапальної активності синтезованих нами 7-бензилксантинів разом.

Анальгетична дія синтезованих ксантинів була вивчена з використанням моделі «ацетатних корчів». Протизапальна дія була вивчена на моделі гострого асептичного набряку, викликаного субплантарним введенням 1% розчину карагеніну. В якості еталону порівняння використовували водні суспензії диклофенаку та анальгіну.

Отримані результати свідчать про те, що майже всі 8-заміщені 7-бензилксантинів, зменшували кількість корчів на 1,5–38,1%, що трактувалось нами як показник анальгетичної дії.

ПОШУК АНТИОКСИДАНТНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ 8-АМІНО-7-БЕНЗИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Матвійчук О.П., Мамедлі Жале
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Вільнорадикальні процеси відіграють провідну роль в патогенезі ускладнень реанімації та інтенсивної терапії, а також можуть виступати в ролі одного з факторів канцерогенезу. Порушуючи цілісність клітинних мембран, вільні радикали призводять до значних розладів клітинно-тканинного гомеостазу, що є патофізіологічним механізмом та молекулярно-клітинним субстратом багатьох захворювань. На сьогоднішній день доведено, що процеси ВРО відіграють суттєву роль у розвитку атеросклерозу, який є морфологічною основою таких захворювань як: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, цереброваскулярні хвороби (мозковий інсульт, хронічна ішемічна енцефалопатія тощо), низка порушень периферичного кровообігу та їх ускладнення. При вищезазначених патологічних станах метаболічні зміни можуть бути повністю або частково скориговані терапією антиоксидантами природного чи синтетичного походження.

З метою пошуку нових малотоксичних та ефективних препаратів антиоксидантної дії нами були синтезовані різноманітні 8-амінозаміщені 7-бензил-3-метилксантину.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-електроскопій. Чистота отриманих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

На моделі неферментного ініціювання вільно-радикального окиснення ліпопротеїнів курячого жовтка вивчена антиоксидантна дія синтезованих сполук.

Вивчення антиоксидантної дії показало, що 8-аміно-7-бензил-3-метилксантини виявляють значну антиоксидантну активність (АОА) у концентраціях 10^{-3} , 10^{-5} та 10^{-7} моль/л, причому за показником АОА синтезовані сполуки не тільки не поступаються аскорбіновій кислоті та токоферолу, але в багатьох випадках значно перевищує еталонні препарати.

Проведена кореляція залежності АОА від природи та положення замісників ксантинової молекули.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ФЛАВОНОЇДІВ В ЕКСТРАКТІ ЦИКОРІЮ ТА КУКУРУДЗИ

Єзерська О.І., Вронська Л.В.¹, Калинюк Т.Г.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського

Розробка сучасних уніфікованих, ефективних і простих у виконанні методів стандартизації фітосубстанцій і фітопрепаратів є одним із основних завдань сучасної фармації.

Метою нашої роботи була ідентифікація флавоноїдів у складі розробленого нами сухого екстракту цикорію і кукурудзи.

Для ідентифікації флавоноїдів у складі сухого екстракту цикорію і кукурудзи, запропоновано застосовувати метод ТШХ, який характеризується достатньою селективністю та експресністю, використовуючи хроматографічні пластинки Silica gel F₂₅₄ та систему розчинників кислота мурашина безводна – вода – етилацетат (6:9:90). Як розчин порівняння використали розчин, що містить 0,5 мг рутину (Sigma), 0,5 мг гіперозиду (Fluka), 0,5 мг СЗ лютеолін-7-О-глюкозиду (ДФУ), 0,5 мг лютеоліну (Fluka), розчинені у 10 мл метанолу Р. Пластинку після хроматографування висушували на повітрі та витримували протягом 10 хв при температурі 100 – 105 °С, після чого теплу пластинку обробляли розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти, а потім – розчином 50 г/л макроголу 400 в метанолі, через 30 хв пластинку переглядали в УФ світлі з довжиною хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння повинні виявлятися (у порядку зростання R_f): жовто-оранжева флуоресціююча зона, відповідна рутину (R_f = 0,18); жовто-оранжева флуоресціююча зона, відповідна гіперозиду (R_f = 0,38); жовто-оранжева флуоресціююча зона, відповідна лютеолін-7-О-глюкозиду (R_f = 0,42); жовто-оранжева флуоресціююча зона, відповідна лютеоліну (R_f = 0,84).

У результаті роботи розроблено методики ідентифікації флавоноїдів у екстракті цикорію і кукурудзи, ідентифікаційним критерієм якості якого обрано наявність рутину, гіперозиду, лютеолін-7-О-глюкозиду і лютеоліну на ТШ-хроматограмі.

КАК ИЗБЕЖАТЬ АСТЕНИЗАЦИИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Загоруева Л.Л., Павлий В.В.
ХМАПО, Харьков.

Известно, что в основе здоровья человека, а именно: телесного, духовного, психоэмоционального, лежит нейроэндокринная регуляция, центром которой, является гипоталамус, «мозг в мозге», наше «собственное я» и гипофиз, а также другие составляющие: ретикулярная формация, лимбическая система, надпочечники. А что такое «собственное я» – это сфера чувств и эмоций, которые напрямую зависят от характера человека и его жизненной позиции (позитивной или негативной). Сила воли, глубокая вера в справедливость Вселенских законов дает человеку устойчивость в любых условиях, постоянно меняющихся по тем же законам природы. Наше время – это век скоростей, потока информации, природных катаклизмов и политической нестабильности, порождающий пессимизм, неверие, депрессию. Внешние, травмирующие психику факторы вызывают расстройство центральной нервной системы.

Психическая энергия отдельного человека – это трансформированная универсальная энергия биополя Земли, она имеет свою волну, свои вибрации, которые окружают тело человека в виде ауры, состоящей из 7 полей и имеет свои индивидуальные характеристики.

Поражение биополя человека происходит через астральное тело (тело чувств и эмоций) и ментальное тело (тело мысли). Мы те, какими категориями мы мыслим и какие эмоции посылаем в окружающую среду: если позитивные – добро, милосердие, сочувствие – все расцветает вокруг, а если злоба, зависть, жадность, грубость, гнев – все меркнет и разрушается. Зло убивает и вызывает болезни, особенно у людей ранимых, незащищенных, эмоционально неустойчивых, страдающих хроническим переутомлением, недосыпанием.

Чаще встречаются – люди с повышенной возбудимостью, истощаемостью психической деятельности. У них при любой физической и эмоциональной нагрузке возникает сердцебиение, потливость, похолодание конечностей. Эти расстройства быстро появляются и быстро исчезают. Люди плохо переносят перепады температуры, яркий свет, громкие звуки. Часто имеют место головные боли, поверхностный сон, обидчивость, они забывают имена, даты.

Истерический невроз возникает при повышенной внушаемости: немеют конечности, появляются слабость в руках и ногах, запинки в разговоре, шаткая походка. Они стараются привлечь к себе внимание.

Чаще всего встречается невротическая депрессия: грусть, тоска, снижение активности, таким людям трудно уснуть, возникает пробуждение среди ночи с тревогой и сердцебиением, а утром – вялость, разбитость. Эти люди «прячутся» в работе, им трудно находиться дома, особенно, в выходные. Невроз навязчивых состояний сопровождается тяжелыми мыслями, тревогой, плохим настроением, тахикардией, зябкостью, потливостью.

Природа предусмотрела помощь таким людям. Пища должна быть лекарством: соки фреш, салаты с растительным маслом и соком лимона из пастернака, сельдерея, спаржи, репы, редьки, капусты. Настои и отвары или настойки из валерианы, плодов боярышника кроваво-красного, почек сосны, зверобоя, ромашки, лаванды. Чай с мятой, мелиссой, лепестками чайной розы, медом справляется с «настроениями» и дает бодрость, радость.

Полезно лечение фруктовыми соками апельсина, персика, граната, грейпфрута по 1-2 стакана в день. При всех расстройствах нервной системы полезно принимать мед, растворенный в стакане теплой воды с соком лимона.

Успокаивающее действие оказывают минералы: черный нефрит, кораллы, садоникс, сапфир, кошачий глаз, изумруд, бирюза, лазурит. Депрессию лечит аметист, топаз, рубин, алмаз, жемчуг, малахит.

На физиологическое и эмоциональное состояние человека возможно воздействовать цветом, он восстанавливает баланс внутренней среды, повышается иммунитет, обмен веществ, жизнеустойчивость мембран клеток. Так красный цвет повышает выносливость, желтый – настроение, зеленый – гармонизирует, голубой помогает справиться с бессонницей, синий убирает страхи, неврозы, навязчивые мысли, фиолетовый отвечает за сон, связь со Вселенной, мир и покой. Вибрации цвета и света сонастраивают вибрации биополя человека и улучшают здоровье, настроение, бодрость тела и духа. Такими же положительными качествами обладают глубокий сон с соностройкой на эфирные масла трав. Полезно в подушку класть в равных пропорциях: цветы ромашки, траву душицы, мелиссу и добавлять по 2 капли эфирных масел этих же растений. Утром чувствуется бодрость и хорошее расположение духа. Клинические данные подтверждают лечебно-профилактическое воздействие данных методов на избежание астенизации нервно-психического состояния человека.

ПРОПОЛИС – ПРИМЕНЕНИЕ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

Загоруева Л.Л., Павлий В.В., Егорова М.А.
ХМАПО, ХОКВД, Харьков.

Целебные свойства продуктов медоносной пчелы известны давно. Аристотель хотел открыть миру тайны работы, необыкновенных созданий природы – пчел, и построил стеклянный улей, стенки которого пчелы немедленно заклеили прополисом. Никто не может постигнуть секреты работы пчел над созданием своих бесценных продуктов.

На сегодняшний день есть обобщающие данные о многогранных возможностях прополиса. Он обладает противовоспалительным, бактериостатическим, бактерицидным действием – это природный антибиотик, который никогда не вызывает дисбактериоз, наоборот помогает в его лечении. Препараты прополиса способны стимулировать факторы естественной резистентности и иммунитета. Противогрибковое действие, противовирусное также присуще прополису. Анестезирующая сила 0,25% раствора прополиса превосходит действие кокаина и новокаина, поэтому анестезирующие его свойства могут быть использованы в различных областях медицины и в первую очередь в дерматологии, а также в стоматологии, отолярингологии.

Ранозаживляющий эффект проявляется на слизистых, коже, мышцах, костях, что позволяет его использовать для регенерации тканей, что очень важно в случаях длительно незаживающих гнойных ран и язв, он стимулирует эпителизацию эрозий, трещин, заед, лечит кандидомикоз слизистых, хейлиты, глосальгии. Прополис понижает свертываемость крови, что может быть с успехом использовано при тромбозах глубоких вен нижних конечностей, склонности к тромбозам, варикозам. Установлено участие прополиса в регуляции эндокринной системы: влияет непосредственно на систему гипофиз – кора надпочечников, способствует выделению кортикостероидов. Ценным и практически значимым является влияние прополиса на интенсификацию обменных процессов. Он обладает антиоксидантным свойством, что дает право применять его для профилактики атеросклероза, рака, старения организма и кожи. Интересна и следующая информация: в крови человека обнаруживают 24 микроэлемента, 22 таких же обнаружены в перге, меде, прополисе, поэтому прием последних будет быстро нормализовывать микроэлементный баланс, без которого наряду с гормонами, ферментами не возможны метаболические реакции организма. Так кожные заболевания чаще возникают при недостатке меди, цинка, селена. Все минеральные вещества прополиса активизируют деятельность биологических центров организма, обеспечивают их функ-

ционирование. Медь, марганец, цинк способствуют процессам размножения и роста, а вместе с кобальтом участвуют в кроветворении. Прополис оказывает положительное действие в случаях функциональной недостаточности яичников у женщин, болезненных менструациях, маточных кровотечениях, предменструальном периоде, патологическом климаксе, сексуальных расстройствах, опухолях матки, некоторых формах бесплодия.

Разнообразие целебных свойств, простота изготовления препаратов из прополиса обуславливают его ценность. В дерматологии – 10%, 15%, 20%, 25% мази прополиса оказывают положительный эффект при угревой сыпи, герпетических высыпаниях, аллергических дерматозах, туберкулезе кожи, в кремах и лосьонах он используется в косметологии. Прополис в дозе 0,3г. 2 раза в день применяется в комплексном лечении псориаза. В аптечной сети города Харькова можно приобрести препараты на основе прополиса, разработчиком является Харьковская фармацевтическая академия: пропалин – гепатопротектор, глистогонное средство; пропацин – присыпка на раны и грибковые поражения стоп; настойки прополиса (10 – 30%). Производства «СТОМА», «ЗДОРОВЬЕ» производят: «Апимакс – С» – прополис с аскорбиновой кислотой; «Апимакс – П» – прополис с пыльцой; «Апимакс – М» – прополис с маточным молочком; «Апимакс – Т» – прополис и трутневое молочко.

Приготовленные с использованием прополиса мази, экстракты, водно-спиртовые эмульсии, масла и др. убеждают в мудрости народной медицины, всегда по праву ставившей прополис на достойное место среди средств борьбы с болезнями.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Заріцька Г.М., Панфілова Г.Л.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Важливим напрямком реформування вітчизняної системи охорони здоров'я є впровадження соціально орієнтованої моделі обов'язкового медичного страхування (ОМС). За умов існування ОМС компенсація вартості наданої медико-фармацевтичної допомоги хворим повинна здійснюватися за схемами фармакотерапії з доведеною клініко-економічною доцільністю їх застосування. Це дозволить більш раціонально використовувати обмежені за характером ресурси централізованих страхових фондів ОМС. Питання раціонального використання ресурсів у системі охорони здоров'я вирішуються, насамперед, завдяки активному використанню результатів фармакоеконімічних досліджень. Особливо важливого значення результати фармакоеконімічних досліджень мають у разі організації фармацевтичного забезпечення хронічних хворих, які потребують застосування ЛЗ протягом тривалого часу. До останніх відносяться хворі на остеоартроз (ОА). Тому метою наших досліджень став фармакоеконімічний аналіз раціональності застосування хондропротекторних препаратів (ХП) у патогенетичному лікуванні ОА в амбулаторних умовах. До складу прямих медичних витрат, окрім вартості ХП, була віднесена вартість лабораторних (клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові) та інструментальних (рентгенологічний знімок цільового суглоба у двох проекціях) методів діагностики ОА. Для визначення показника непрямих витрат нами було зроблено припущення про можливість працездатного хворого на ОА під час проведення амбулаторного лікування перебувати на лікарняному за листком непрацездатності та отримувати виплати з фонду соціального страхування громадян у порядку, закріпленому відповідними законодавчими актами. Тому, сума непрямих витрат розраховувалась виходячи з витрат середньостатистичної заробітної платипротягом проведення амбулаторного лікування за схемами застосування того чи іншого найменування ХП. Враховуючи вкрай нестабільну ситуацію на вітчизняному фармацевтичному ринку всі розрахунки здійснювалися в дол. США за офіційним курсом НБУ станом на 1.04.2014 р. (1 дол. США = 10,99грн).

Фармакоеконімічний аналіз ефективності застосування ХП у лікуванні ОА за методом «витрати-ефективність» проводився з використанням результатів доказових клінічних досліджень, що відповідали вимогам Європейської антиревматичної ліги. Це клінічні дослідження GAIT (США, 2000-2004 рр.). Відповідно до дизайну досліджень GAIT показниками

ефективності застосування ЛЗ було обрано 20,0% покращення стану хворого у вигляді зниження інтенсивності больового синдрому (показник ефективності А) та наявність терапевтичної відповіді на лікування за критеріями OMERACT OARSI (показник ефективності В). За інтенсивністю больового синдрому всі хворі були розподілені на дві підгрупи. У дослідженнях GAIT аналізувався терапевтичний ефект від застосування схем лікування ОА з використанням препаратів глюкозаміну гідрохлориду (ГГ), хондроїтину сульфату (ХС), целекоксибу та комбінованих препаратів ГГ та ХС.

За результатами проведених досліджень встановлено, що у першій підгрупі хворих (біль за індексом WOMAC, 125-300 мм) найнижче значення коефіцієнта CER (грн/од. ефект.) було характерне для целекоксибу (показник ефективності А – CER=35,82 дол. США/од. ефект., В – CER=37,30 дол. США/од. ефект.), а у другій підгрупі пацієнтів (біль за індексом WOMAC, 301-400 мм) – комбінованих препаратів ГГ та ХС (показник ефективності А – CER=32,08 дол. США/од. ефект., В – CER=33,88 дол. США/од. ефект.). Таким чином, з позиції методу «витрати-ефективність» застосування зазначених препаратів у відповідних підгрупах хворих на ОА є більш раціональним. Аналіз динаміки змін коефіцієнта ICER у групі хворих на ОА з помірним больовим синдромом показав, що збільшення ефективності на одиницю досягається найменшими витратами у випадку застосування препаратів ХС (показник ефективності А – ICER=6,60 дол. США/од. ефект. та В – ICER=8,91 дол. США/од. ефект. відповідно) у порівнянні з референтними для них схемами монотерапії з використанням целекоксибу та ГГ. Результати аналізу коефіцієнта ICER у групі хворих з посиленням больовим синдромом за показником ефективності А дали змогу стверджувати про клініко-економічну перевагу застосування комбінованих препаратів ГГ та ХС (ICER=2,32 дол. США/од. ефект.), а за показником ефективності В – препаратів ГГ (ICER=1,79 дол. США/од. ефект.), у порівнянні з референтними схемами ОА.

К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ВИТАМИНА К У НОВОРОЖДЕННЫХ

Иванько О.Г., Соляник А.В.

Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра пропедевтики детских болезней

Мы поставили цель изучить условия проведения профилактической витаминизации новорожденных вит. К и возможные пути их оптимизации. Витамины группы К (К1, К2 и др.) – это незаменимые жирорастворимые вещества, обеспечивающие свёртываемость крови, участвующие в остеогенезе и формировании сосудистой стенки. У новорожденных закономерно возникает дефицит витаминов К в связи с отсутствием при рождении кишечных бактерий, которые синтезируют К2 (менакинон). Риск геморрагической болезни (ГБ) у новорожденных составляет примерно 1:5000. Поздняя ГБ младенцев может развиваться в течение последующих 6 месяцев жизни, преимущественно у детей на грудном вскармливании, что связано с молочным типом питания, дефицитным по вит.К1 (филлокинону). В соответствии с приказом МОЗ Украины №152 от 04.04.2005 «Протокол по уходу за здоровым новорожденным» рекомендуется профилактическое введение витамина К (препарат не уточняется) в дозе 1 мг внутримышечно в первые сутки жизни. В Украине выпускается синтетический аналог К2 – викасол (менадион). Формы выпуска викасола: таблетки по 0,015г и ампулы 10 мг в 1мл. В инструкции к препарату определены показания, в том числе ГБ. По непонятным причинам персонал роддомов предпочитает рекомендовать имеющийся на фармацевтическом рынке Украины импортный синтетический препарат витамина К1 – канавит (фитоменадион), ампулы 10мг в 1мл, который имеет те же показания. Высокая стоимость препарата при приобретении в аптечной сети в сочетании с «антивакцинальными настроениями» затрудняют выполнение приказа №152 и получают вит.К профилактику менее половины младенцев и согласно сообщениям случаи ГБ учащаются. В сложившихся условиях представляется важным получить разъяснения относительно фармакологических особенностей имеющихся на фармацевтическом рынке синтетических витаминов К, исключаящих недобросовестную конкуренцию при их использовании, предложить предприятиям-изготовителям обеспечить учреждения родовспоможения удобными для использования инъекционными (1 мг в мл) формами, сделать их бесплатными и обязательными для назначения у новорожденных.

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ ТЕОБРОМІНІЛ-8-ТІООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Біленький С.А.,
Матвійчук А.В., Шарапова Т.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Вільні радикали різних типів все частіше зв'язуються з цілим рядом станів і хвороб, таких як ішемічна або реперфузійна хвороба, тромбоз, емболія, атеросклероз, хвороба Альцгеймера та ін. Виникнення цих хвороб можливо пояснити наступним чином: з невідомих причин ендогенні протектори від радикального руйнування недостатньо активні для захисту тканини і радикали, що утворилися в клітині, можуть ініціювати вторинні вільнорадикальні реакції, вступаючи тим самим з різними клітинними компонентами. В результаті цих реакцій відбувається деградація молекул-мішеней з утворенням більш або менш стабільних продуктів реакцій. Таким чином, призначення антиоксидантів запобігло б розвитку вище зазначених хвороб. Тому пошук антиоксидантів в ряді похідних ксантину є актуальним та перспективним.

Для досягнення поставленої мети нами був здійснений синтез теобромініл-8-тіооцтової кислоти взаємодією 8-бромотеоброміну з тіооцтовою кислотою в середовищі ДМФА. Реакція вихідної кислоти з відповідними спиртами приводить до утворення неописаних раніше в літературі естерів теобромініл-8-тіооцтової кислоти.

Чистота та індивідуальність синтезованих речовин контролювалась методами ІЧ-, ПМР-спектроскопії, ТШХ.

З використанням комп'ютерних програм були враховані квантово-хімічні показники, які дають можливість стверджувати, що синтезовані сполуки мають достатню проникність в живих системах, а отже проведення дослідів *in vitro* та *in vivo* буде доцільним.

Антиоксидантна активність вивчалась *in vitro* на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окислення Fe^{2+} . В якості еталонів порівняння використовувались тіотриазолін, мексідол та аскорбінова кислота. Встановлено, що більшість синтезованих сполук за показниками антиоксидантної дії перевищують еталони порівняння.

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 8-АМІНО-7-(2-ГІДРОКСИ-3-І-ПРОПОКСИПРОПІЛ-1)-3- МЕТИЛКСАНТИНІВ

Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Назаренко М.В.,
Шарапова Т.А., Біленький С.А., Камишний О.М.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Антибіотикорезистентність є неминучим біологічним явищем і запобігти їй практично неможливо. При цьому антибіотикорезистентність мікроорганізмів становить небезпеку не тільки для пацієнта, у якого останні були виявлені, але й для багатьох інших людей, навіть розділених часом і простором. На більшість нових антибіотиків, які є лише незначними модифікаціями традиційних препаратів, у бактерій несприйнятливість розвивається особливо швидко. Тому боротьба з антибіотикорезистентністю на сьогодні набула глобального масштабу. У зв'язку зі збільшенням числа штамів бактерій, стійких до антибіотиків, нових патогенів, які постійно з'являються, а також через існуючу загрозу біотероризму проблема пошуку нових високоефективних протимікробних засобів є актуальною та перспективною.

Реакцією 8-бромо-3-метилксантину з ізопропоксиметилоксираном в середовищі бутанолу-1 в присутності N,N-диметил-бензиламіну був синтезований неописаний раніше 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантин, короткочасне кип'ятіння якого з первинними амінами у воді або водному діоксані веде до утворення відповідних 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-електроскопій. Чистота отриманих речовин контролювалась методом ТШХ.

Для дослідження протимікробної активності новосинтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій а саме: *Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candidaalbicans*. Встановлено, що переважна більшість синтезованих сполук виявляє вищу протимікробну активність ніж еталони порівняння (ампіцилін, ністатин). Встановлені певні закономірності в ряді «структура – дія».

СИНТЕЗТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 8-БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНО-1-(4-ФТОРОБЕНЗИЛ)ТЕОБРОМІНУ

Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Матвійчук А.В., Самура Б.А.,
Корнієнко В.І., Шарапова Т.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Сучасні діуретики різних груп, що створюються протягом останніх 40 років, відносяться найбільш широко застосовуваних в роботі практичного лікаря засобів. Основний ефект сечогінних засобів – посилення ниркової екскреції іонів натрію і води – насамперед знайшов застосування для подолання ретенції натрію і води, для усунення набрякового синдрому. Впливаючи на електролітний і водний баланс, об'єм циркулюючої крові і судинний тонус, діуретики особливо часто використовуються як антигіпертензивні засоби. Основним недоліком широко вживаних лікарських препаратів є досить складні схеми їх синтезу та значний ряд побічних ефектів.

З метою пошуку нових високоефективних діуретиків кип'ятінням 8-бромотеоброміну з п-фторобензилхлоридом в ДМФА в присутності еквімолярної кількості поташу з високим входом був синтезований 8-бромо-1-(4-фторобензил)теобромін, взаємодією якого з надлишком гідразину гідрату в середовищі водного діоксану був отриманий 8-гідразино-1-(4-фторобензил)теобромін. При короткочасовому нагріванні останнього з альдегідами у водному діоксані в присутності еквімолярної кількості $\text{HCl}_{\text{конц.}}$ утворює відповідні іліденгідразинопхідні 1-(4-фторобензил)теоброміну.

Чистота та індивідуальність синтезованих речовин контролювалась методами ІЧ-, ПМР-спектроскопії, ТШХ.

Розраховані квантово-хімічні показники показали доцільність проведення фармакологічного скринінгу *in vivo*.

Гостра токсичність вивчалась за методом Кербера. Біологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки є помірно та малотоксичними. Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. (в якості еталонів порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід).

Отримані дані свідчать про перспективність даного класу сполук як діуретичних засобів.

ВПЛИВ H₂S-ВМІЩУЮЧОГО НАПРОКСЕНА (АТВ-346) НА СТАН NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ

Ільків І.І., Складов О.Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. Враховуючи те, що застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може викликати деструктивні зміни у шлунку та тонкій кишці, проводиться пошук нових фармпрепаратів для зменшення їх негативної дії. Дослідження дії похідного напроксену, що вміщує H₂S на функціонування NO-синтазної системи у тонкій кишці потребує вивчення.

Матеріал та методи. Дослідження виконано на 38 щурах згідно з міжнародними умовами проведення експериментів з лабораторними тваринами. Тварин було розподілено на 5 груп: 1) контрольна група; 2) тварини, яким моделювали водно-іммобілізаційний стрес (ВІС) протягом п'яти годин; 3) тварини, яким вводили блокатор ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксен на тлі ВІС; 4) тварини, яким вводили H₂S-вміщуючий напроксен – АТВ – 346. Досліджувані НПЗП вводили в дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу. У СOTК визначали активність NO-синтази, аргінази, вміст ТБК-активних продуктів, нітрит-аніону, активність супероксиддисмутази (СОД).

Результати досліджень. Стрес викликав зростання активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) у СOTК у 2,6 рази (p<0,01), активність конститутивної NO-синтази (cNOS) зменшилась на 52% (p<0,05), підвищувався вміст ТБК-активних продуктів на 22% (p<0,05), нітрит-аніону – на 16% (p<0,05) та активність СОД (на 20%, p<0,05), активність аргінази знижувалась на 31%, (p<0,05). Блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном на тлі ВІС призводило до зниження рівня активності iNOS на 38% (p<0,05), вміст ТБК-активних продуктів мав тенденцію до зменшення. Вплив АТВ – 346 на тлі стресу зменшував активність iNOS на 32% (p<0,05), вміст ТБК-активних продуктів знижувалось на 8% (p<0,05), у порівнянні з відповідними показниками при дії стресу.

Висновки. Блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном на тлі стресу призводило до зниження активності iNOS та процесів ліпопероксидації, що свідчить про участь ендогенних простагландинів у активації нітрозоксидативного стресу у СOTК. Введення H₂S-вміщуючого напроксену – АТВ – 346 на тлі стресу не викликало достовірних змін рівня досліджуваних показників у порівнянні з дією напроксену у СOTК.

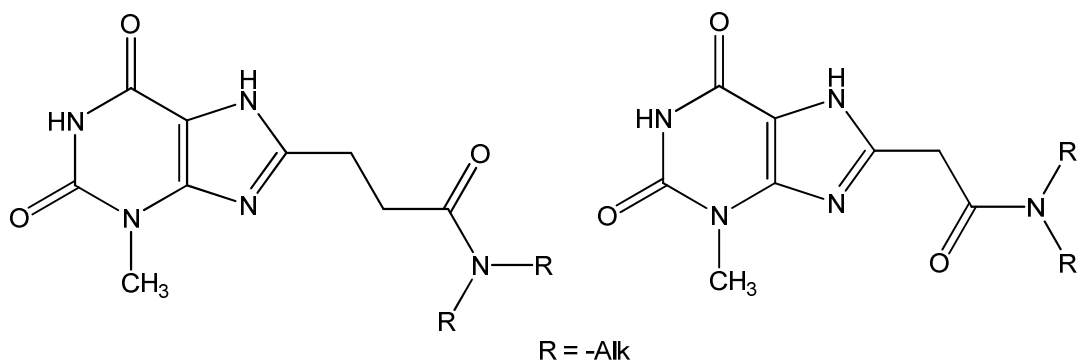
ДЕПРИМИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1H-ПУРИН-8-ИЛ)АЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Казунин М.С.¹, Васильев Д. А.¹, Прийменко А.О.², Пругло Е.С.¹,
Кандыбей К.И.¹, Гнатов Н.И.¹, Прийменко Б.А.¹

Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье¹
КП «Фармация», г. Запорожье²

Синтез новых аналогов природных производных пурина-диона-2,6 (кофеин, теобромин, теофиллин) является одним из перспективных направлений поиска новых лекарственных препаратов. В современной литературе описано много способов модификации молекулы пуриндиона-2,6, что обусловлено наличием в его структуре реакционноспособных центров.

С целью изучения биологической активности среди производных пуриндиона-2,6 осуществлен поиск соединений, обладающих депримирующим действием. В результате он-лайн скрининга с использованием программного обеспечения PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances) были выявлены вещества общей формулы:



Соединения, являющиеся амидами 3-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропановой и 2-(3-метил-2,6-ди-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)этановой кислот превосходят в эксперименте по активности эталон сравнения аминазин.

Полученные вещества исследуются на противомикробную и антиоксидантную виды биологической активности.

Исследования в данной области продолжаются.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ТЕРАПИИ ВИТИЛИГО

Калашникова В.С., Качук Ю.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

По данным отечественных и зарубежных исследователей известно, что более 100 миллионов людей во всем мире страдает от витилиго. Ни одна из существующих в настоящее время теорий патогенеза не дает полного представления о механизмах возникновения этого дерматоза.

Одной из теорий развития витилиго является теория оксидативного стресса. Исследования в данном направлении указывают на выявление в сыворотке крови больных витилиго более высокого уровня перекиси водорода по сравнению с таковыми в контроле, что приводит к образованию окисленных биопротеинов, являющихся цитотоксическими для меланоцитов. Для успешного роста клеток при культивировании меланоцитов, взятых у пациентов, необходимо добавление в культуру ткани экзогенной каталазы, что свидетельствует о недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и влияния оксидантных агентов на меланоциты при витилиго. Выявленный дисбаланс внутриклеточного антиоксидантного статуса в сочетании с повреждением эпидермальных клеток указывает на участие окислительного стресса в патогенезе витилиго.

В настоящее время установлена роль микроэлементов в патогенезе витилиго. Исследование минерального обмена в сыворотке крови у больных витилиго показало недостаток минералов – кобальта, йода, цинка, селена, меди.

В связи с этим предпринята попытка изучения применения микроэлементов в комплексной терапии витилиго.

В исследование были включены 18 пациентов с ограниченными формами витилиго. Все исследуемые больные были разделены на 2 группы: I группа больных витилиго – наружно на депигментированные пятна наносили 0,1% мазь такролимус 2 раза в день в течение 45 дней. II группа – дополнительно к 0,1% мази такролимус принимали сульфат цинка, по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца, а также селен – по 100 мкг 1 раз в день. Курс – 1 месяц. Диагноз витилиго устанавливался на основании данных анамнеза и клинического осмотра. При необходимости проводилось обследование кожи под люминесцентной лампой Вуда. В ее лучах очаги витилиго приобретают интенсивную голубовато-белую окраску, что позволило нам выявить не различимые при простом визуальном осмотре очаги витилиго, тем самым прогнозировать течение заболевания.

Клиника витилиго характеризовалась, как правило, наличием белых пятен, чаще круглой или овальной, реже неправильной формы, с периферическим ростом, безболезненные. Контраст и четкость их границ зависел от цвета окружающей кожи. Иногда пятна витилиго имели полихромный вид. Полихромный характер был у больных витилиго с динамическими очагами поражения кожи, как в случае их периферического роста, так и регресса. Длительность болезни витилиго у наблюдаемых больных исчислялась от 1,5 года до 39 лет.

При клиническом исследовании крови не было выявлено существенных отклонений в гематологических показателях крови. В биохимических показателях крови, резких сдвигов также не наблюдалось, за исключением снижения содержания общего белка у трех больных. Таким образом, средние показатели крови и биохимические данные исследования крови находились в пределах нормы.

Критериями положительной оценки лечения являлись: отсутствие появления свежих очагов, прекращение периферического роста имеющихся очагов и частичное восстановление пигментации.

Сравнительный анализ эффективности лечения показал стабилизацию кожно-патологического процесса, наступившего в обеих группах, отсутствие новых пятен. Однако, следует отметить более раннюю репигментацию в очагах витилиго у больных II-й группы.

Таким образом, из результатов настоящего исследования следует, что применение олигоэлементов в комплексной терапии витилиго эффективно, не требует инвазивного вмешательства, вызывает стабилизацию кожно-патологического процесса и раннее появление репигментации в очагах поражения. Комплексная терапия безвредна, проста, удобна для амбулаторного лечения и не требует больших материальных затрат.

ВИВЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ASPERULA HUMIFUSA (M. Bieb.) Besser

Кашпур Н.В.¹, Горяча О.В.², Ільїна Т.В.², Юрченко Н.С.²,
Ковальова А.М.²

¹ ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», Харків;

² Національний фармацевтичний університет, Харків

В умовах широкого спектру лікарських рослин і методів екстрагування біологічно активних речовин не завжди є можливість по розгорнутій схемі в експериментах вивчати біологічні властивості сполук, що характеризують шкідливість препарату (гостру і хронічну токсичність, кумулятивні ефекти, ембріолетальність, мутагенну дію).

Нами було проведено вивчення параметрів гострої токсичності хлороформної та етилацетатно-спиртової фракцій трави *Asperula humifusa* (M. Bieb.) Besser, які мають високу протимікробну активність.

Дослідження токсичності отриманих фракцій проведено відповідно вимогам до наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів». Усі роботи з тваринами проводились згідно ОСТ 42 1–88 «Тварини лабораторні. Технологічний процес» з дотриманням основних положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 86/609/ЕЕС від 24.11.1986 р. і ст. 26 Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження». Усі тварини, які взяті в експеримент, були здоровими та без фізіологічних відхилень. Тварини утримувались відповідно вимогам санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні, та отримували їжу і воду *ad libitum*.

Для проведення експерименту щодо встановлення гострої токсичності використано 45 нелінійних білих лабораторних мишей обох статей, маса яких складала 20 – 22 г, віком 2,0 – 2,6 місяців, які пройшли карантин в умовах віварію ДУ «ІМІ НАМН», що визначається вимогами статистики та тривалістю експерименту. Дослідження токсичних властивостей хлороформної та етилацетатно-спиртової фракцій трави *Asperula humifusa* (M. Bieb.) Besser проводили на 7 групах лабораторних тварин: 1 група (n = 9) – контрольна – тварини, яким внутрішньошлунково вводили водний розчин 0,9 % NaCl; 2 – 7 групи (по n = 6) – тварини, яким за допомогою зонду одноразово внутрішньошлунково вводили водну суспензію ліпофільних фракцій в дозах, що відповідають різним класам токсичності речовин: 50,0 мг/кг, 500,0 мг/кг, 5000,0 мг/кг у об'ємі 0,8 мл кожна. Спостерігали за

тваринами протягом 14 діб. Оцінку гострої токсичності проводили за такими критеріями: загальний стан, особливості поведінки, інтенсивність та характер рухової активності, оцінювали прийом корму і води, функціональний стан шкіри та слизових оболонок, функціонування життєво-важливих органів і систем, кількість тварин, що загинуло.

При визначенні токсичних характеристик досліджених ЛФ проведені дослідження гострої токсичності зразків. В умовах одноразового введення хлороформної та етилацетатно-спиртової фракцій трави *Asperula humifusa* (M. Vieb.) Besser велось спостереження за поведінкою тварин. Експериментальні дані свідчать, що у мишей піддослідних (2 – 7) груп з боку центральної нервової системи, вегетативної нервової системи, серцево-судинної системи, сечовивідної системи, шлунково-кишкового тракту, зорового апарату, слизових оболонок, шкіри і шерсті не спостерігалось відмінностей від першої контрольної групи. Летальних випадків серед дослідних та контрольної груп мишей не спостерігалось.

При вивченні морфологічного складу периферичної крові в піддослідних та контрольній групах тварин на протязі 14 діб змін показників морфологічного стану крові не відмічено (вміст гемоглобіну та формених елементів крові).

Відсутність летальності у мишей, які отримували максимальну дозу вивчаємих хлороформної та етилацетатно-спиртової фракцій трави *Asperula humifusa* (M. Vieb.) Besser (5000,0 мг/кг) дозволяє віднести їх за класифікацією О. В. Стефанова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

ПЕРЕДУМОВА РОЗВИТКУ ФІТОХІМІЇ СУБСТАНЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН РОДУ *GALIUM L.*

Кашпур Н.В.¹, Ісаєнко О.Ю.¹, Горяча О.В.², Ільїна Т.В.²,
Ковальова А.М.²

¹ ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», Харків;

² Національний фармацевтичний університет, Харків

Інфекційні захворювання мікробного генезу відіграють вельми важливу роль у формуванні основних показників здоров'я населення. Спостерігається збільшення частоти ускладнень інфекційно-запальних захворювань, чітко проявляється тенденція до хронізації патології. Впродовж останніх п'ятдесяти років прогрес в лікуванні захворювань мікробного генезу був обумовлений розробкою та впровадженням в медичну практику антибіотиків і сульфамідів. Сьогодні арсенал цих хіміотерапевтичних засобів досить широкий і продовжує поповнюватись препаратами нових поколінь. Слід відмітити, що надзвичайно виражена пластичність властивостей мікроорганізмів, в першу чергу їх еволюційна здатність пристосовуватись до дії широкого кола пошкоджуючих агентів, за існуючих терапевтичних підступів до лікування інфекційно-запальних захворювань, призводить до формування та інтенсивного розповсюдження стійких штамів мікроорганізмів.

Відбувається переоцінка місця антибіотиків в хіміотерапії, відроджується зацікавленість до антисептиків, в тому числі рослинного походження, оскільки вони менш токсичні ніж синтетичні препарати. Ряд дослідників вважають, що в лікуванні місцевих гнійно-запальних процесів потрібно віддавати пріоритет саме рослинним антисептикам, оскільки стійкість до них у мікроорганізмів формується більш повільно. У сучасній практиці фітотерапія не тільки не втратила своєї актуальності, але й набуває все більшого розповсюдження.

Препарати рослинного походження представляють собою альтернативу синтетичним лікарським засобам, які нерідко викликають побічну дію. Безумовною перевагою фітопрепаратів є м'яка терапевтична дія, здатність до комплексного впливу на різні ділянки патологічного процесу, низька токсичність, можливість тривалого застосування у хворих різних вікових груп. Раціональне природне поєднання активних компонентів у фітопрепаратах обумовлює їх клінічну ефективність, навіть при використанні в малих дозах.

Перспективним для мікробіологічних досліджень є рід Підмаренник (*Galium L.*), представники якого відомі багатим хімічним складом рослинної сировини і широко застосовуються у народній медицині та гомеопатії

як протизапальні, антисептичні, жовчогінні, сечогінні, в'язучі, репаративні, седативні, кровоспинні та протипухлинні засоби.

Дослідження біологічно активних речовин видів роду *Galium L.*, зокрема, підмаренника справжнього, розпочато на кафедрі фармакогнозії ХДФІ Борисовим М. І. Встановлено, що біологічно активні речовини надземної частини рослин роду *Galium L.* представлені флавоноїдами, гідроксикоричними кислотами, кумаринами та іридоїдами. Представники зарубіжних фармакогностичних шкіл в останній час приділяють увагу роду *Galium L.* Проте ці дослідження мають вузькоспрямований характер.

Комплекс біологічно-активних речовин підмаренника справжнього (*Galium verum L.*) в дослідках, проведених на кафедрі фармакології Харківського фармацевтичного інституту під керівництвом доктора медичних наук проф. С. М. Дроговоз, в суміші з біологічно активними речовинами інших лікарських рослин, проявляє літолітичну активність. Настій трави в експерименті має седативну та протисудомну дію, викликає гальмування кори підкоркової та стовбурової структур головного мозку щура, рекомендований для клінічних досліджень при епілепсії, гальмує ріст лімфосаркоми Пліса, підвищує концентрацію глікогену у печінці та м'язах щура, нормалізує вміст глюкози у сироватці крові, зменшує лейкоцитоз, що розвивається у тварин з пухлинами, а також виявляє протизапальну дію.

Резюмуючи, варто підкреслити, що біологічно активні речовини рослинного походження виявляють досить цікаву, різноманітну і ще далеко не пізнану біологічну дію. Очевидно також, що вельми широкий спектр сполук лікарських рослин роду Підмаренник (*Galium L.*) вивчено поки що недостатньо, а практично невичерпна можливість їх терапевтичного впливу дозволить розширити арсенал засобів, маючих протимікробну, імуномодельючу та протизапальну дію.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Квитчатая А.И., Ролик С.Н., Шульга Л.И., Пиминов А.Ф.,
Чихладзе Е.А.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Одним из составляющих факторов состояния здоровья человека, благополучия, качества жизни, залога его уверенности в себе, является здоровье полости рта и зубов. Стоматологическая патология (стоматит, гингивит, пародонтит и др.) имеет высокую распространенность среди всех групп населения и до сих пор остается весьма актуальной социально-экономической и медицинской проблемой современного общества.

Лечение заболеваний ротоглотки предусматривает влияние на различные факторы этиологии, патогенеза и иммунитет, и направлено, прежде всего, на ликвидацию этиологических факторов, или снижение их негативного влияния на ткани полости рта и глотки. Терапия воздействует на звенья патогенеза и восстановление как структурной, так и функциональной целостности тканей ротоглотки. В схемах комплексного лечения инфекционных и воспалительных заболеваний ротоглотки важную функцию выполняют топические лекарственные средства, представленные разными фармакологическими группами и проявляющие противовоспалительное, анальгезирующее, антибактериальное, противогрибковое, противовирусное действие наряду с дезодорирующим эффектом.

Разработкой новых препаратов для стоматологии в виде различных лекарственных форм (мягких, твердых, жидких) на протяжении длительного периода занимаются исследователи кафедры общей фармации и безопасности лекарств ИПКСФ НФаУ. Проведенные доклинические изучения подтвердили возможность включения в схемы лечения воспалительных и инфекционных поражений пародонта и слизистой оболочки полости рта стоматологического геля с настойкой софоры японской и нимесулидом «Сонидент», сложной настойки «Касдент», медицинских карандашей под условным названием «Дентастил» на основе густого экстракта хлорофиллипта. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности и целесообразности изучаемой проблемы и являются предпосылкой к дальнейшему внедрению разработанных препаратов в практическую медицину.

НОВАЦІЇ В ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

Киреєв І.В., Жаботинська Н.В.,
Бакуменко М.Г., Книженко І.Б., Качанова О.А., Шевела Т.В.
Національний фармацевтичний університет
Харківська міська студентська лікарня

Інсулінові помпи (ІП) нещодавно стали методом вибору для проведення інсулінотерапії для найбільш сприятливого перебігу цукрового діабету І типу. Сьогодні у світі більш ніж на 70 000 людей використовують ІП. ІП – це новий медичний пристрій, який має дуже малі розміри, призначений для введення інсуліну пацієнту по заздалегідь створеній програмі. Пристрій має катетером і замінну ємність з інсуліном, які прикріплені до тіла пацієнта і видаляються тільки в разі потреби, наприклад, підчас прийому душу, так. Введення гормону здійснюється за допомогою пульта дистанційного керування. Катетер після введення голки під шкіру фіксується на шкірі живота, і блок з ємністю для інсуліну, підключений до трубки катетера, фіксується на поясі пацієнта. ІП дозволяє замінювати інсуліну уповільненої дії для базальних потреб на безперервну інфузію інсуліну короткої дії.

ІП призначена для застосування тільки інсуліну швидкої дії. Інсулінотерапія проводиться двома способами: болусом, коли інсулін вводиться після прийому їжі або для корекції високого рівень глюкози в кров. Інший спосіб – це введення базальної дози інсуліну, яка перекачується безперервно для забезпечення базальної дози для доставки інсуліну, необхідного між прийомами їжі і на ніч.

Показаннями до переведення на помпову інсулінотерапію є лабільний діабет; тенденція до гіпоглікемії або гіперглікемії; підвищені рівні глюкози в ранні ранкові години; затримка розумового розвитку; особиста мотивація.

Перевагами інсулінотерапії за допомогою ІП є більш гнучкий спосіб життя (поліпшення «якості життя»), відсутність необхідності слідувати суворому графіку ін'єкцій та прийому їжі, збільшення активності хворого, зменшення кількості ін'єкцій інсуліну; зменшення епізодів гіпоглікемії (низького рівня цукру в крові); зменшення відстрочених ускладнень, пов'язаних з цукровим діабетом; вища передбачуваність поглинання інсуліну; ІП доставляє інсулін більш точно, ніж ін'єкції; поліпшує та спрощує контролювання цукрового діабету – якщо рівень глюкози в крові високий або пацієнт відчуває голод, то йому необхідно натиснути маленьку кнопку на насосі та отримати додаткову необхідну дозу інсуліну. ІП усуває непередбачувані наслідки використання інсуліну середньої або тривалої дії, оскільки в ІП використовується тільки інсулін короткої дії.

Незважаючи на велику кількість пояснень переваг застосування ІІ, необхідно звернути увагу на деякі недоліки. ІІ може спричинити збільшення ваги; може викликати діабетичний кетоацидоз, якщо катетер плохо закріплений, то пацієнт не отримує інсулін протягом декількох годин; вартість ІІ може бути досить високою; пристрій може бути набридливим, так як пацієнт прикріплений до насоса більшу частину часу; призначення ІІ може потребувати попередньої госпіталізації або довготривалого навчання в амбулаторному центрі.

Незважаючи на те, що використання ІІ має певні недоліки, більшість користувачів ІІ згодні, що переваги переважають недоліки цього приладу.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОЖИ

Киселева В.В., Титарева Л.В., Белоконова Л.В., Хмелевской В.И.
Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии
Курского государственного медицинского университета
Россия, г. Курск

Лечение больных рожей и профилактика ее рецидивов – сложная и актуальная задача практической медицины. Учитывая важную роль стрептококка в этиопатогенезе рожи, большое значение при лечении данного заболевания отводится средствам этиотропной терапии, хотя многие авторы отмечают недостаточную эффективность общепринятой этиотерапии в предотвращении возникновения последующих рецидивов. При этом многократное назначение одного и того же антибиотика приводит к повышению частоты L-трансформации возбудителя (Ковалева Н.М., 2001; Карташев В.В., 1992).

Многолетние наблюдения дают основание утверждать, что бициллинопрофилактика рожи действенна лишь при ее постоянном проведении (Белова Е.А. с соавт., 2007).

По данным литературы использование этих препаратов в комплексной терапии рожи приводит к уменьшению частоты рецидивов (Лобзин Ю.В., 2001; Фролов В.М., 1982; Черкасов В.Л., 1986). В нашем исследовании использовался отечественный иммуномодулирующий препарат ликолипид представляющий собой основную структурную единицу клеточной стенки бактерий и являющийся естественным стимулятором иммунной системы человека, обладает способностью воздействовать на основные популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) (Андропова Т.М., 2005).

При комбинированном применении с антибактериальными препаратами ликолипид повышает их эффективность, позволяет сократить продолжительность лечения, снизить дозу химиотерапевтических средств.

Целью наших исследований явилось изучение влияния отечественного препарата ликолипид на иммунологические и клинические показатели у больных первичной и рецидивирующей рожей.

Нами обследовано 102 больных рожей, находившихся на стационарном лечении в Курской областной клинической инфекционной больнице им. Н.А. Семашко. Возраст больных колебался в пределах 28-76 лет, преобладали лица в группе 41-60 лет.

Больные были разделены на 4 группы:

1 группа – 25 больных первичной рожей, получавших традиционную терапию – бензилпенициллина натриевую соль в дозе 1млн ЕД 4 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней; 2 группа – 25 больных первичной рожей, получавших традиционную терапию (пенициллин) и ликолипид в дозе 2 мг 3 раза в день перорально в течение 10 дней; 3 группа – 25 больных рецидивирующей рожей, получавших традиционную терапию – бензилпенициллина

натриевую соль в дозе 1 млн ЕД 4 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней; 4 группа – 27 больных рецидивирующей рожей, получавших традиционную терапию (пенициллин) и ликопид в дозе 2 мг 3 раза в день перорально в течение 10 дней.

Пенициллин назначался больным с первого дня их поступления на стационарное лечение, ликопид – на 3-й день после нормализации температуры.

Среди больных женщин было 79 (77,5%), мужчин – 23 (22,5%). Больные поступали в стационар преимущественно в первые 2-3 дня от начала заболевания.

Группы обследованных нами пациентов вполне сопоставимы по полу, возрасту, сезонности заболевания, клиническим формам рожи, локализации местного воспалительного процесса, наличию сопутствующих заболеваний.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценку местного воспалительного процесса у больных рожей проводили по выраженности таких симптомов как площадь гиперемии, отек, боль в области очага, наличие булл, геморрагий, лимфаденита. Но так как ликопид назначался, согласно инструкции по его применению, только после 3-го дня нормализации температуры, то влияние препарата на выраженность местного очага мы могли выявить только после десятидневного его приема, когда у больных из указанных выше симптомов могли оставаться: отечность, инфильтрация, болезненность при пальпации. Так как в формировании рецидивирующих форм рожи значительную роль играет недостаточность иммунного ответа, то это побудило нас к включению в комплексную терапию рожи иммуномодулятора ликопида. Мы убедились в том, что данный иммуномодулятор повышает неспецифическую резистентность организма и уменьшает проявления местного воспалительного процесса. Но в клинической практике при оценке того или иного метода лечения рожи важно также влияние этого метода на уменьшение числа рецидивов при данной инфекции. По нашим данным, число рецидивов (2 года наблюдений) в группах больных рожей с иммунокоррекцией ликопидом было достоверно ниже, чем у пациентов с традиционной терапией ($p < 0,05$).

Ликопид способствовал уменьшению числа рецидивов у больных рожей в течение двух лет. В группах, получавших препарат, последние отмечались при первичной и рецидивирующей роже соответственно в 6,52% и 8,88%, а у пациентов с традиционной терапией – в 21,74% и 24,44% ($p < 0,05$).

RDF ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Кленіна О.В., Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Огурцов В. В., Чабан Т.І., Драпак І. В.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Радіальна функція розподілу (RDF – Radial Distribution Function) є високоефективним інструментом для моделювання різних видів фармакологічної активності і проведення ефективного QSAR-аналізу.

Метою даної роботи було проведення кількісного аналізу «структура-дія» для протизапальної активності ряду 3-оксамоїл- та 3-сукциноїл-заміщених похідних N-фенілантранілової кислоти та їх метилових естерів з використанням молекулярних 3D RDF дескрипторів та підтвердження валідності одержаних «*in silico*» моделей за різними статистичними критеріями. Вивчення впливу речовин на протікання ексудативної фази запалення проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап щурів. Досліджувані речовини проявляли активність на рівні 0 – 39,5%. QSAR-моделювання включало побудову математичних моделей кореляції величин протизапальної активності досліджуваних сполук з величинами розрахованих RDF дескрипторів. Одержано трипараметричні моделі, які характеризуються добрими статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю:

$$\text{Anti-inflam. \%} = + 1.588 \text{ RDF070u} - 31.822 \text{ RDF145m} - 4.701 \text{ RDF055v} + 29.844 \quad (n = 16; R = 0.910; s = 5.269; F = 19.253; p = 0.0001; Q^2 = 0.757)$$

$$\text{Anti-inflam. \%} = - 31.853 \text{ RDF145m} - 4.628 \text{ RDF055v} + 1.679 \text{ RDF070e} + 27.487 \quad (n = 16; R = 0.907; s = 5.341; F = 18.636; p = 0.0001; Q^2 = 0.753)$$

Радіальна функція розподілу є 3D конформаційним молекулярним дескриптором, величина якого характеризує просторове розташування атомів у молекулі в межах певного визначеного сферичного радіуса та може бути інтерпретована як ймовірність знаходження атома у сферичному об'ємі з радіусом R . Аналіз одержаних моделей дозволяє встановити, що у зростання протизапальної активності сполук позитивний вплив мають дескриптори, яким відповідає атомний радіус 7 Å, і негативний вплив – дескриптори, яким відповідають атомні радіуси 5,5 та 14,5 Å.

МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНІ РОЗЛАДИ ТА ВОГНИЩЕВО-ЗАПАЛЬНІ ЗМІНИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ ЗА ДАНИМИ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ТА ЕНДОСКОПІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Когут Л.М., Мельников В.А.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів

Гострий панкреатит (ГП) залишається однією з найбільш актуальних та невирішених проблем сучасної хірургії. У 25 % випадків він ускладнюється формуванням зон некрозу тканини підшлункової залози та парапанкреатичної жирової клітковини, з розвитком важкої токсемії, прогресуванням ознак синдрому системної запальної відповіді внаслідок активації прозапальних цитокінів та резорбції продуктів розпаду тканин.

Порушення моторно-евакуаторної функції верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є невід'ємними складовими важких форм ГП. Вони відіграють значну роль в поглибленні токсемії, неминуче призводять до виникнення дисбіозу та зміни структури мікробного пейзажу нижніх відділів ШКТ, мають суттєве значення в патогенезі інфікування вогнищ панкреонекрозу внаслідок транслокації мікроорганізмів, а також є причиною виникнення дифузних та вогнищевих запальних змін слизової оболонки стравоходу, шлунка та 12-палої кишки.

Метою дослідження було з'ясувати частоту та структуру порушень моторно-евакуаторної функції різних відділів ШКТ у хворих з ГП, та дослідити основні причини їх виникнення.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 56 пацієнтів з ГП, що знаходились на стаціонарному лікуванні в міському панкреатичному центрі, на базі 2-го хірургічного відділення КМК ЛШМД м. Львова протягом 2013 року.

У всіх досліджуваних в комплексі діагностичних заходів, поряд з клінічними та лабораторними дослідженнями, обов'язково проводились променеві рентгенологічні (оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, рентген-контрастне дослідження ШКТ з BaSO₄) та інструментальні ендоскопічні (ФГДС) обстеження на момент поступлення та в динаміці.

Результати дослідження. Вік пацієнтів коливався від 21 до 68 років. Чоловіків було 38 (68%), жінок 18 (32%). У 42 (75%) хворих ГП був токсико-аліментарного походження, у 14 (25%) випадках – біліарного генезу. За ступенем важкості, у 35 (63%) хворих встановлено наявність середньої важкості процесу, у 20 (37%) пацієнтів був важкий ГП (Ranson, Атланта

1992). У 14 (8%) хворих захворювання ускладнилось виникненням об'ємних рідинних скупчень у вільній черевній порожнині та різних відділах заочеревинного простору, що слугувало причиною проведення малоінвазивних ультрасонографічних чи лапароскопічних втручань, у 3 (1,7%) проведено відкриті традиційні оперативні втручання у зв'язку з поширеністю чи прогресуванням патологічного процесу. Дванадцять з досліджуваних (6,7%), у зв'язку важкістю стану, потребувало перебування в реанімаційно-анестезіологічному відділенні, а у 8 (4,5%) з них у зв'язку з вираженим рефрактерним до медикаментозного лікування парезом ШКТ у комплексі лікувальних заходів проводилась пролонгована перидуральна анестезія. У 4 (2,2%) хворих з тривалим парезом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту проводилось харчування адаптованими сумішами «Pertamen» через заведений в порожню кишку за допомогою гастроскопа по провіднику зонд для ентерального харчування.

Найчастішими рентгенологічними ознаками порушення моторно-евкуаторної функції ШКТ у хворих з ГП були пневматизація тонкого кишківника (88%) та пневматизація поперековоободової кишки (36%), так званий синдром «сторожової кишки», що підтверджувалось при фізикальному обстеженні хворого. Поява тонкокишкових рівнів рідини та товстокишкових чаш Клойбера виявлялась відносно рідко (8% та 6%), в особливо важких випадках ГП, що супроводжувались вираженими проявами динамічної кишкової непрохідності та спостерігались протягом короткого проміжку часу і мали тенденцію до зникнення під впливом заходів, спрямованих на відновлення перистальтики. В ряді випадків це слугувало причиною проведення рентген-контрастних досліджень з сульфатом барію, на яких в 4% випадків виявлявся симптом розгорнутої підкови 12-палої кишки та сповільнення проходження рентген-контрасту по кишківнику до 72 год і більше.

Під час проведення ендоскопічного дослідження верхніх відділів ШКТ у хворих на ГП найбільш частою знахідкою можна вважати недостатність кардіального сфінктера (76%) та ерозивний рефлюкс-езофагіт (68%), що правдоподібно є наслідком такого характерного симптому гострого панкреатиту, як багаторазове блювання. Характерно, що синдром Мелорі-Вейса, який проявляється шлунково-кишковою кровотечею з розривів слизової оболонки нижньої третини стравоходу та кардіального відділу шлунка внаслідок невпинного блювання, у хворих з ГП зустрічається вкрай рідко, і в нашому дослідженні не зустрічався.

Запальні зміни слизової шлунка, що проявляються у вигляді дифузної гіперемії та набряку слизової (76%) чи гострими вогнищевими ерозивно-виразковими змінами слизової шлунка (43%) та 12-палої кишки (32%) на момент поступлення хворих з етанольним панкреатитом найімовірніше пов'язані з безпосередньою подразливою хімічною дією сурогатів алкого-

лю, а в пацієнтів з біліарним панкреатитом – з дією жовчних кислот на слизову шлунка при дуодено-гастральному рефлюксі, що часто супроводжує захворювання та виявляється під час гастроскопії. Поява гострих виразок на слизовій шлунка та 12-палої кишки може бути також пов'язана з неконтрольованим прийомом пацієнтами НСПЗП та анальгетиків на догоспітальному етапі, які вони застосовують у боротьбі з жорстоким больовим синдромом без симультанного прикриття антацидами чи блокаторами протонної помпи. Множинні стресові виразки виявлялись у 2 випадках у особливо важких пацієнтів з ознаками ендотоксичного шоку та, як наслідок, ішемічними змінами слизової шлунка.

Порушення моторно-евакуаторної функції верхніх відділів ШКТ під час фіброгастродуоденоскопії маніфестувались виявленням ознак гастростази (у 80% випадків) – великої кількості застійного вмісту у шлунку, відсутності видимих перистальтичних хвиль під час обстеження, наявності великих розмірів паретичного шлунка без ознак органічного стенозу його вихідного відділу. Ознаки дуоденостази у вигляді зіяючої 12-палої кишки що не перистальтує і не скорочується у відповідь на інсуфляцію в її просвіт повітря, згладжені вигини зацибулинних відділів 12-палої кишки, відсутність в її просвіті жовчі – виявлялись у 60% досліджень.

Ознаки стиснення просвіту шлунка чи 12-палої кишки ззовні, так звана екзодеформація, виявлялись під час ендоскопічного дослідження відносно рідко – лише у 7% випадків – переважно в антральному відділі шлунка та ретробульбарних відділах 12-палої кишки, і тільки в пацієнтів із великими об'ємними утворами в зоні головки чи тіла підшлункової залози, переважно більшими 5 см за даними УЗД чи КТ органів черевної порожнини. Причиною високої механічної кишкової непрохідності, за нашими даними, вони жодного разу не були.

Висновки.

1. Моторно-евакуаторні розлади роботи ШКТ та запально-вогнищеві зміни слизової оболонки верхніх відділів травної системи є важливими складовими розвитку ГП та часто впливають на патогенез, перебіг та результати лікування даного захворювання.

2. Ендоскопічні та рентгенологічні методи діагностики дають можливість досить точно виявити патологічні зміни, що неминуче виникають, особливо при важких формах розвитку ГП з боку різних відділів ШКТ, і тому повинні ширше використовуватись в комплексі діагностичних заходів у пацієнтів з даною патологією.

СОДЕРЖАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ВРАЧА

Кожухова Т.В.

Национальный фармацевтический университет, институт
повышения квалификации специалистов фармации, г. Харьков

Формирование личности специалиста-медика имеет определенные особенности, обусловленные спецификой его деятельности. Его работа характеризуется состоянием постоянной психологической готовности, эмоциональной вовлеченности в проблемы окружающих, связанные с состоянием их здоровья. Такое участие врача реализуется практически во всех ситуациях, предполагающих межличностное взаимодействие. Анализ ролевого поведения врачей свидетельствует о том, что уровень профессионализма определяется как сформированностью конкретных практических навыков медицинского персонала, так и профессионально значимыми личностными качествами, и психологической подготовленностью врача.

Психологическая подготовленность врача включает: знание основ психологии личности больного; понимание индивидуально-типологических особенностей пациентов, направлений деформации акцентуаций характера при заболеваниях; способность выявлять психологические факторы и устанавливать их роль в формировании мотивационной сферы личности пациента; умение прогнозировать и моделировать особенности поведения больных с различными заболеваниями до и после него; понимание психологического механизма выработки доверительного отношения пациента к врачу; умение устанавливать и поддерживать доверительный контакт и эффективное общение с пациентами в процессе их лечения; понимание механизма формирования психологической установки, способов ее расшатывания и изменения; знание основных видов, причин и способов преодоления внутриличностных и межличностных конфликтов; умение использовать закономерности и правила индивидуального психологического консультирования больных; способность к успешной самоорганизации своего профессионального поведения.

В ИПКСФ включение в программы циклов тематического усовершенствования врачей и реализация соответствующих разделов психологии направлены на развитие и корректировку социально-психологической компетенции специалистов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Коломиец В.М.¹, Рублева Н.В.¹, Вольф С.Б.², Демидик С.Н.²
ГБОУ ВПО КГМУ¹, Курск (Россия), ГГМУ², Гродно (Беларусь)

При достигнутой стабилизации эпидемической ситуации в Союзном государстве эффективность лечения туберкулеза остается на малопривлекательном уровне, что ставит под угрозу выполнение национальных программ (ФЦП) по борьбе с социально-значимыми заболеваниями. В условиях модернизации здравоохранения существует острая необходимость интенсификации лечения, так как надеяться только на этиотропную терапию, да еще проводимую в соответствии с широко разрекламированной ВОЗ программой DOTS, не приходится. В связи с этим продолжает оставаться актуальной интенсификация патогенетической терапии, в которой в последнее время применяются различные иммуномодуляторы, прежде всего иммуностимуляторы.

Целью исследований, проводимых на кафедрах фтизиопульмонологии в порядке межвузовского сотрудничества, является разработка режимов патогенетической терапии туберкулеза легких с использованием иммуномодуляторов.

Материалы и методы. Использовали иммуномодулятор (иммуностимулятор) циклоферон (меглумина акридонацетат) (ЦФ), который является индуктором интерферона (IFN) и при его использовании эндогенно синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенностью. ЦФ способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+ -(Т-лимфоцитов).

Исследования проведены в два этапа. На первом было обследовано 206 пациентов с распространенными (поражение 3-х и более сегментов) формами туберкулеза легких, методом рандомизации разделены на основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). У обследованных диагностированы инфильтративный – 74,6% и 79,6%, диссеминированный – 21,1% и 18,5% соответственно в ОГ и ГС. В ГС 95 пациентов в течение основного курса лечения (ОКЛ) получали только антибактериальную терапию согласно протоколам, 111 пациентов ОГ на фоне химиотерапии получали циклоферон. Препарат назначался в первые 2 недели после поступления в стационар в виде раствора 125 мг/мл по 2,0 мл 1 раз внутримышечно согласно инструкции по медицинскому применению.

На втором этапе в ОГ наблюдали 97 больных с различными клиническими деструктивными формами туберкулеза легких, в том числе у 45

впервые выявленный процесс, 4 – рецидив и 48 были длительно болеющими. В ГС наблюдали 214 впервые выявленных больных, 26 с рецидивом и 228 длительно болеющих (хронических) больных, Лекарственная устойчивость МБТ (ЛЮ МБТ) к одному-трем антибактериальным препаратам (АБП) основного или резервного ряда определена у 228 (48,7%) больных, в том числе МЛЮ МБТ выявлена в 7,9% бактериовыделителей с ЛЮ МБТ.

Режимы применения АБП назначали в соответствии с нормативными документами (приказ №109), практически все больные принимали препараты, направленные на коррекцию побочного действия АБП (гепатопротекторы, пробиотики, витамины)

Результаты и выводы. Эффективность применение циклоферона как иммуностимулятора при патогенетической терапии установлена по оценке динамики концентрации IFN- γ до и после 2-х месяцев лечения у пациентов ОГ и ГС на первом этапе. Через 2 месяца терапии уровень IFN- γ в ОГ с использованием циклоферона значимо вырос ($p=0,004$), в ГС же достоверных различий в его динамике не выявлено, $p=0,65$. Но через 2 месяца терапии средние показатели концентрации IL-4 как в ОГ, так и в ГС снижаются синхронно и статистически незначимо

На втором этапе больным ОГ через не менее две недели ИФ ОКЛ назначался препарат циклоферон на протяжении 55 дней, курсовая доза – 7,5 г. В течение всей ИФ ОКЛ непереносимости больными препарата циклоферон не выявлено. Побочные реакции на АБП отмечались у 7 больных (7,2%), устранимые, на препараты основного и резервного ряда.

У больных с ОГ, принимавших циклоферон по измененной схеме, удалось достичь следующих результатов по избранным критериям эффективности. Клиническое улучшение достигнуто у 95,8% больных ОГ и у 85,3% ГС ($P<0,01$), положительная морфологическая динамика по данным R-обследования соответственно у 53,6% и 34,4% ($P<0,01$), прекращение выделения МБТ отмечалось в 76,3% и 58,9% ($P<0,01$) больных сравниваемых групп наблюдения

Возможно отметить также следующее. Назначение нового препарата на фоне стандартного режима АБП может способствовать изменению у больного его отношения к проводимой этиотропной терапии и тем самым сформировать положительное отношение к лечению, строгое соблюдение режима, что имеет принципиальное значение.

Таким образом, использование иммуностимулятора ЦФ эффективно при проведении интенсивной фазы основного курса лечения впервые выявленных, длительно болеющих (хроническим течением процесса) и больных с рецидивом деструктивного туберкулеза легких, безопасно и не вызывает побочных действий.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТИЗОВАННЫХ РЕЖИМОВ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

Коломиец В.М., Черников А.Ю., Абрамов А.В.
ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава, ГКУЗ ОКПТД, г. Курск (Россия)

В результате реализации Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007 – 2011», в т.ч. подпрограммы «Туберкулез» (ФЦП), в стране удалось стабилизировать эпидемическую ситуацию и даже отмечается тенденция к снижению заболеваемости в последние два года. Однако показатели эффективности приоритетного противоэпидемического мероприятия – ликвидации источника инфекции, т.е. клинического излечения больного, не столь оптимистичны. Как отмечается в последних аналитических материалах, приоритетные показатели эффективности – закрытие полостей и прекращение бактериовыделения – достигается не более чем у 61,5% случаев (2006 год – 45,5%; 2011 год – 61,3%) и у 70,1% (2009 год – 65,4%; 2011 год – 69,5%) впервые выявленных (!) больных соответственно. Не секрет, что приоритетное значение в достижении клинического излечения зависит от эффективности в интенсивной фазе основного курса лечения (ОКЛ). Которое, в свою очередь, в преобладающем большинстве случаев должно начинаться и фактически проводится в стационарных условиях. В целом известно, что и основная часть средств, выделяемых на финансирование ФЦП, реализуется также на содержание и лечение больных в стационарных условиях. В то же время основными направлениями развития здравоохранения предусмотрено реформирование системы здравоохранения, в том числе оптимизация коечного фонда и его использования.

В условиях нескольких противотуберкулезных диспансеров Центрально-черноземного региона России (клинических базах ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава) проводятся исследования по обоснованию и оптимизации эффективности стационарного этапа ОКЛ туберкулеза. В настоящем сообщении представлены результаты, полученные в ГКУЗ ОКПТД (усредненные за три года).

В структуре больных, которым проводился основной курс лечения (ОКЛ), преимущественно в интенсивной фазе, преобладали впервые выявленные больные – 43,72% и длительно болеющие (при обострении у них процесса или возникновении осложнений) – 30,90%. Значительную группу обследованных и принимавших лечение в стационарных условиях составили диагностические больные – 13,03%. С рецидивом туберкулеза легких принимали ОКЛ 4,37%, неактивный туберкулез диагностирован у 4,28% и непроводимые больные составили 3,70%.

Рассматривая показатели клинико-экономической эффективности стационарного этапа ОКЛ, учитывались прежде всего такие как среднее пребывание на койке (СПК) – 97,1, летальность – 7,8% и, как показали дальнейшие исследования, объемы и эффективность использования патогенетической терапии и хирургических методов лечения.

У впервые выявленных больных закрытия полостей распада достигнуто в 57,2% и прекращение выделения МБТ в 82,1% случаев, СПК соответствовало рекомендуемому стандартом 91,0 дня. При ОКЛ рецидивов рубцевание полостей достигнуто у 40,6% и абациллирование у 73,12% больных при СПК 90,2. Почти каждый третий больной из принимавших лечение в стационаре был длительно болеющим (из 2 А и Б групп диспансерного наблюдения), всего 30,90 % и эффективность их лечения составила закрытие полостей распада у 8,9%% и прекращения выделения МБТ всего у 31,4% при СПК в 122,5 дня.

Показатель СПК у диагностических больных (определение активности или этиологии процесса) в этих случаях является крайне мало информативным, как и другие показатели эффективности.

Результаты анализа стоимости медикаментозного лечения больных туберкулезом показали, что средняя стоимость 1 койко-дня составила 25,84 руб., средняя стоимость всего курса лечения – 2550,58 руб., в т.ч. 2191,34 руб. (85,9%) – стоимость химиотерапии и лишь 359,23 руб. (14,1%) – стоимость патогенетической терапии. Стоимость курса лечения хронических больных на 1,85% дороже курса лечения впервые выявленных больных.

Таким образом, в настоящее время в структуре специализированной медицинской помощи, оказываемой в интенсивной фазе ОКЛ больным туберкулезом в стационарных условиях, значительный удельный вес составляет лечение хронических больных при его низкой эффективности. В тоже время при переизбытке коечного фонда довольно редко госпитализируются диагностические больные. Материально-техническое обеспечение ОКЛ сконцентрировано на проведении этиотропной терапии, резерв же повышения эффективности ОКЛ путем использования патогенетической терапии используется и обеспечивается явно недостаточно. На основе этих данных возможно планирование расходов на материально-техническое обеспечение лечения больных в стационарных условиях и необходимой реструктуризации коечного фонда противотуберкулезной службы.

ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В РАБОЧИХ ПРОГРАММАХ ДО-И ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ.

Коломиец В.М., Шевченко О.С.

ГБОУ ВПО КГМУ, Курск (Россия), ХНМУ, Харьков (Украина)

Достигнутая стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях продолжающейся реорганизации системы здравоохранения России и Украины обусловили необходимость пересмотра программ до- и последипломного образования по специальности «фтизиатрия». Надежды на высокую эффективность стандартизованных режимов этиотропной терапии туберкулеза (согласно рекомендациям ВОЗ) полностью не оправдались, к тому же возникли новые проблемы, прежде всего увеличение лекарственноустойчивых форм и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Необходимо принять во внимание и необходимость изменений в рабочих программах в связи с тенденцией к подготовке не просто фтизиатров, а фтизиопульмологов, что обусловлено опять-таки с патоморфозом заболевания.

Целью исследований, проводимых на кафедрах фтизиопульмонологии, фтизиатрии и пульмонологии двух вузов России и Украины в порядке межвузовского сотрудничества, стало определение направлений и методов преподавания разделов этиотропной терапии в до- и после дипломном медицинском образовании по дисциплине «Фтизиатрия».

Материалы и методы. Анализу подвергнуты рабочие программы по дисциплине, разрабатываемые в соответствии с рекомендациями Государственных стандартов медицинского образования по дисциплине «Фтизиатрия» (ГОС-3, Россия) и учебно-профессиональной программой подготовки специалистов, утвержденные приказом МОН Украины.

Результаты и выводы. Особенности патоморфоза туберкулеза в настоящее время привели к изменению объемов специализированной медицинской помощи населению и обуславливают необходимость подготовки специалистов – врачей фтизиопульмологов. В свою очередь это требует коррекции в преподавании раздела лечения туберкулеза, где необходимо значительно расширить объем знаний и умений не только по разделу этиотропной терапии (преимущественно антибактериальной), но и лечению болезней органов дыхания, особенно неспецифических воспалительных процессов. Следует интенсифицировать овладение обучающимися методами применения других лекарственных средств патогенетической терапии, прежде всего иммуномодуляторов.

В связи с этим возникает вопрос о необходимости коррекции рабочих программ и по фармакологии для специальностей «лечебное дело», «педиатрия» и «медико-профилактическое дело».

Очевидна необходимость расширения раздела лечения за счет более детального ознакомления с вопросами терапии лекарственноустойчивого ту-

беркулеза. Вследствие не всегда эффективных рекомендованных стандартов, к тому же зачастую пересматриваемых, необходимо более широко использовать индивидуализированные режимы терапии.

Требует коррекции разделы лечения при сочетании туберкулеза и других заболеваний (состояний). С появлением и внедрением новых лекарственных средств необходимо освещать особенности их фармакокинетики для овладения методами их применения при лечении сочетанной патологии, особенно ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Особое внимание следует уделить в рабочей программе именно в разделе лечения его организации. Здесь акцентируется внимание не столько на обосновании режимов этиотропной терапии, сколько на контроле проведения такого лечения. Необходимо освещать формы такого контроля, особенно на амбулаторном этапе, возможности и виды социальной поддержки больного с учетом конкретных условий и вида лечения.

Непродолжительный опыт внедрения предлагаемых рабочих программ, к тому же все же в разных условиях с учетом рекомендаций Болонского процесса, подтверждает достаточную эффективность таких их изменений. Очевидно, что было бы целесообразно после обсуждения подобных изменений в апробированных рабочих программах отразить их в типовой программе, необходимость которой очевидна.

Если говорить о методологии преподавания, то они различны для додипломного и последипломного образования. Особое внимание необходимо уделить последнему. Известно, что из традиционных форм обучения, как правило, приоритет отдается лекциям, однако, эффект их использования оказывается незначительным. Поэтому помимо использования традиционных форм целесообразно постоянно использовать интерактивные формы построения образовательного процесса, где обучающийся выступает его непосредственным инициатором и участником. Это, прежде всего, тренинг, которые как вид интерактивного обучения вбирает в себя все разнообразие аспектов обучения взрослых и вовлекает каждого из них в процесс получения и активного усвоения учебной информации. Достаточно эффективными могут быть эвристическая беседа, проблемное обучение, анализ конкретных ситуаций, деловая и ролевая игра. Указанные методы обучения сочетаются между собой и дополняют друг друга, поскольку способствуют достижению одной и той же цели – решению проблемы или поиску выхода из возникшей проблемы; соответствуют задачам обучения; наиболее целостно раскрывают содержание обучения; развивают когнитивные способности слушателей и повышают их профессиональный уровень.

ВЛИЯНИЕ БЕНФУРАМА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И.
Харьковская государственная зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Запорожский государственный медицинский университет

В настоящее время повышение эффективности лечения почечной патологии и нарушений водно-электролитного обмена является важной проблемой нефрологии. Функция почек и регулирующие ее механизмы постоянно направлены на выравнивание изменений водно-электролитного баланса организма. Знание механизмов регулирующих водно-натриевый баланс в физиологических и патологических ситуациях, важно для разработки методов рациональной фармакотерапии диуретическими препаратами.

На основании проведенного целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга впервые синтезированных 3-ме-тилксантинов для доклинического изучения был отобран, «Бенфурам» 3-7-бензоил-метил-8-(фурил-2)-метиламинотеофиллин проявляющий выраженное диуретическое действие.

Целью данной работы было изучение влияния бенфурама на функции почек у белых крыс при экспериментальном нефрите.

В работе использована экспериментальная модель острой почечной недостаточности по методу G. Greven (1981), которую создавали путем однократного внутримышечного введения белым нелинейным крысам 50% водного раствора глицерина в дозе 0,8 мл на 100 г массы тела крыс, с последующим проведением экспериментальных исследований через 3, 7 и 14 суток. Контролем были интактные крысы.

Установлено, что крысы с острым экспериментальным нефритом отличаются развитием ренальной формы острой почечной недостаточности. Все исследуемые показатели значительно отличались от исходных данных. В 1-й контрольной группе при остром нефрите наблюдали значительное снижение суточного потребления жидкости, развивающееся со 2-х суток и продолжающееся на всем протяжении заболевания. Наиболее вероятными причинами этого состояния была депрессия центральной нервной системы, висцеральная боль. На 3-е сутки течения нефрита наблюдалась полиурическая стадия острой почечной недостаточности в виде повышения диуреза на 13,5% и снижения экскреции креатинина в моче на 3,8%. На 7-е сутки течения острого нефрита наблюдали олигоанурическую стадию острой почечной недостаточности диурез уменьшился на 40,4% и концентрации креатинина в моче снизилась на 53,8%.

При наблюдении за крысами 2-й группы с острым экспериментальным нефритом в условиях ежедневного внутрижелудочного введения бенфурама, в дозе 30 мг/кг, в режиме свободного доступа к воде и пище установлено, что на 3-и сутки имело место снижения суточного потребления воды на 53,3% и увеличение суточного диуреза на 12,2%. Клиническая картина острого нефрита на 3-и сутки соответствует полиурической (полиурия, отрицательный водный баланс -2,68 мл), на 7-е сутки – олигоанурической (олигурия, положительный водный баланс +5,5 мл) и на 14-е сутки суточный диурез увеличился на 13% по сравнению с исходным.

В отличие от животных контрольной группы у крыс 2-й группы при применении бенфурама на 3 сутки наблюдали, менее выраженное течение острой почечной недостаточности за счет меньшей степени полиурии (5,7%). Нормализация значений исследуемых показателей у крыс наступает к 14-м суткам наблюдения. Можно предположить, что терапевтическая эффективность бенфурама при остром экспериментальном нефрите обусловлена непосредственным дезинтоксикационным эффектом.

В 3-й группе крыс с острым нефритом в условиях ежедневного внутрижелудочного введения гипотиазида, в дозе 25 мг/кг, при свободном доступе к воде и пище на 3-и сутки имело место снижение суточного потребления воды 57% и увеличение суточного диуреза на 15,3%. Клиническая картина острого нефрита на 3-и сутки соответствует полиурической (полиурия, отрицательный водный баланс -1,1 мл), на 7-е сутки – олигоанурической (олигурия, положительный водный баланс +5,8 мл) стадии экспериментальной острой почечной недостаточности. На 14-е сутки суточный диурез увеличился на 10,7% по сравнению с исходным значением.

Таким образом, у крыс с острым экспериментальным нефритом при лечебном применении бенфурама наблюдали снижение суточного потребления жидкости и водного баланса.. Нормализация исследуемых показателей наступает к 14-м суткам. Терапевтическое действие гипотиазида уступает активности бенфурама.

МЕТОДИКА ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ БІОХІМІЇ НФаУ

Кравченко Г.Б.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Українська освіта зазнає змін, які викликані входженням в загальноєвропейський Болонський процес, необхідністю вирішення проблем забезпечення якості вищої освіти. Реформування вищої освіти вимагає змін в організації навчального процесу, зокрема посилення ролі самостійної роботи студентів, створення для цього належних умов та надання потрібних йому методичних засобів.

Колективом кафедри розроблена комплексна методика організації самостійної роботи студентів при вивченні ними біологічної хімії відповідно до нового учбового плану для спеціальності «Фармація». Біологічна хімія як базова медико-біологічна наука необхідна для вивчення наступних дисциплін, які готують майбутнього провізора до професійної діяльності. Діюча програма розрахована на навчання студентів фармацевтичних ВУЗів та фармацевтичних факультетів медичних ВУЗів.

Важливим засобом, який призначений допомогти студенту в самостійному засвоєнні курсу, є методичні вказівки для самопідготовки студентів. Методичні вказівки, які підготовлені до друку, написані для усіх розділів курсу за єдиним планом, в якому сформульована мета вивчення окремих тем, підлеглі кінцевої цілі вивчення дисципліни в цілому, навчально-цільові питання, які визначають об'єм, зміст та оптимальну послідовність засвоєння матеріалу кожного розділу. В кожному розділі надана схема логіко-дидактичної структури, яка визначає місце та значимість даного розділу в курсі біологічної хімії та відображає взаємозв'язок досліджуваного розділу з базовими та профільними дисциплінами. Кожний розділ містить питання для самопідготовки до лабораторних занять, навчальні задачі та орієнтовну схему їхнього рішення. У кожному розділі також наводиться перелік літератури, яку рекомендується використовувати як для забезпечення вихідного рівня знань, так і для досягнення кінцевої мети при вивченні даного розділу. Також в методичних вказівках приводиться витяг з робочої програми, де зазначено орієнтовний план лекційного курсу, лабораторних занять, план самостійної роботи та, обов'язково, методика оцінювання студентів та розподіл балів, які отримують студенти.

Ми рекомендуємо наступний план самостійної підготовки до лабораторних занять з біологічної хімії. Прочитавши назву теми наступного заняття, насамперед, студент має визначити чи маєте він вихідний рівень знань, який достатній для вивчення даної теми. Якщо завдання для самопідготовки вихідного рівня знань представляють для студента труднощі,

студент повинен звернутися за інформацією до вказаного підручника. Слід підкреслити, що при регулярній підготовці до кожного заняття поставлені нами запитання не будуть для студента несподіваними, тому що вихідний рівень знань постійно формується від заняття до заняття. Після цього студенти вивчають вказану тему за рекомендованим підручником та конспектом лекцій, також вони мають змогу користуватися інформаційним порталом НФаУ, де на сторінці кафедри розміщений весь необхідний інформаційний матеріал. Після цього студент виступає до вирішення навчальних задач, при цьому обов'язково необхідно звернути увагу на загальний підхід до вирішення, так як він несе багату інформаційну загрузку та одночасно навчає. Навчальні задачі мають велике значення при підготовці не тільки до наступного заняття, але й до модульного контролю та ліцензійного іспиту КРОК-1. Коли студент виконає весь перелічений об'єм роботи, він самостійно може визначити ступінь підготовки, коли він відповість на залікові питання до заняття та тести для самоперевірки знань. Крім цього, на сьогодні необхідна можливість для студента користуватися інтернет-ресурсами та навчальними програмами. Для цього на кафедрі біохімії створений інтернет-клас з доступом до мережі Internet, в учбових лабораторіях є доступний Wi-Fi. Однак це не виключає присутність та спілкування з викладачем, хоча на кафедрі проводяться заплановані консультації, графік яких доведений до відома студентів, кожен вільний від занять викладач завжди надасть консультаційну допомогу.

Правильно спланована, організована та контрольована самостійна робота студентів має величезне освітнє і виховне значення. Вона є умовою для досягнення високих результатів навчання і перетворює отримані знання в стійкі вміння і навички.

БИОХИМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИБУПРОФЕНА НА МОДЕЛИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Кравченко И.А., Приступа Б.В.

Одесский национальный университет имени ИИ Мечникова, г.Одесса

Воспаление как общебиологическая реакция на различные патогенные раздражители является центральной проблемой патологии многих заболеваний. Однако, несмотря на широкое использование в клинической практике синтетических противовоспалительных средств, применение этих препаратов сопровождается рядом побочных эффектов и противопоказаний.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее широко применяемых препаратов в мире. Одним из наиболее изученных лекарственных средств этой фармакологической группы является ибупрофен, который имеет противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Серьезные побочные эффекты ибупрофена хорошо известны. Наиболее распространенными среди них являются желудочно-кишечные осложнения. Таким образом, актуальным является разработка и изучение мягкой лекарственной формы, содержащей эфиры ибупрофена, которая, минуя ЖКТ, попадает непосредственно в очаг воспаления, тем самым уменьшая побочное действие. В состав лекарственной формы в качестве основы входит: ПЕО-400:ПЕГ-1500:1,2-ПГ в соотношении 2:4:3 и вновь синтезированные сложные эфиры ибупрофена с длиной углеродной цепи: 1, 2, 7 и 8 атомов углерода. Концентрацию эфиров ибупрофена рассчитывали в молярном пересчете на активное вещество (ибупрофен). Эталонном сравнения была 5% мазь ибупрофена.

Целью данной работы было изучение биохимического ответа организма на трансдермальное введение эфиров ибупрофена подопытным животным при асептическом воспалении конечностей, вызванном введением формалина.

Острое воспаление задних конечностей вызывали субплантарным введением 0,1% раствора формалина. Введение формалина приводит к развитию хронического воспаления, которое в свою очередь приводит к некрозу тканей. Во время изучения противовоспалительной активности лекарственной формы большое внимание обращали на результат биохимического ответа организма подопытных животных, а именно: изучение уровня сиаловых кислот, белковых фракций, серомукоидов и холинэстеразы.

Сиаловые кислоты играют важную роль в иммунных реакциях, уменьшают иммуногенные свойства нормальных и опухолевых клеток. Со-

держание сиаловых кислот в плазме крови заметно повышается при заболеваниях, сопровождающихся воспалительными процессами или усиленной пролиферацией тканей.

Из проанализированной литературы известно, что значительное количество серомукоидов сосредоточено в составе соединительной ткани и при повреждении мышц попадает в кровь, а также, во время воспаления увеличивается содержание общего белка (в основном за счет повышения уровня α -и γ -глобулинов).

В результате эксперимента было отмечено, что концентрация серомукоидов и сиаловых кислот в плазме крови значительно увеличивается для всех групп ко 2-му дню, с 4-го дня концентрация уменьшается и к концу эксперимента достигает интактных показателей. Концентрация общего белка повышается на 2-4-й день, начинает падать на 5-й, а на 10-й день достигает физиологической нормы для групп, которых лечили гептиловым, этиловым и метиловым эфирами ибупрофена.

Холинэстераза является уникальным и единственным ферментом, активность которого в плазме крови уменьшается при наличии любого патологического процесса. Активность холинэстеразы в плазме крови контрольной группы резко уменьшается (в 2 раза, в сравнении с интактными). Использование испытуемых соединений приводит к увеличению активности указанного фермента приблизительно на 15-30 %, в сравнении с интактными показателями.

Отмечено, что использование мягкой лекарственной формы с новыми эфирами ибупрофена положительно влияет на биохимический ответ организма животных на протяжении всего периода лечения, возвращая показатели серомукоидов, сиаловых кислот и общего белка к диапазону биохимической нормы, а также значительно повышали активность холинэстеразы.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Краснокутська Н.М, Молчанова Т.І.
Черкаський медичний коледж, м. Черкаси

Актуальною проблемою сьогодення є раціональне та безпечне призначення і використання лікарських засобів.

Гарантом якісної медичної допомоги хворим будуть об'єднанні зусилля лікаря та фармацевта в процесі проведення фармакотерапії або профілактики захворювань для певного хворого.

Для пацієнта важливо знати правила прийому прописаних ліків, що сприяє ефективності і безпеці лікування та попередженню неадекватного чи неправильного застосування лікарських засобів.

Тому провізор (фармацевт) повинен приймати активну участь в сфері раціонального використання лікарських засобів.

Аптека є закладом охорони здоров'я, що приймає участь в лікувальному процесі пацієнта, а саме, в індивідуальному підході до пацієнта.

Первинне медичне забезпечення фармацевт проводить в межах своєї компетентності в аптеці: при виготовленні ліків, реалізації готових лікарських засобів та надання інформації про них.

Лікарські речовини, так само, як і лікарські форми, фармацевт в аптеці не вибирає, тому що існує визначений пропис, де лікар вказує яку лікарську речовину варто використовувати і яку лікарську форму приготувати.

У фармацевтичній опіці слід виділити загальні моменти, які повинні включати фармацевтичну частину, що стосується назви лікарського засобу, дози, виду лікарської форми, вартості, умов зберігання. Інша частина фармацевтичної опіки повинна стосуватись показань до застосування лікарських засобів, тривалості фармакотерапії, протипоказань, несумісності з іншими лікарськими засобами чи компонентами їжі.

Предмет «Технологія ліків» вивчає фармацевтичні фактори, які допомагають фармацевту обрати оптимальну технологію виготовлення лікарських препаратів, що гарантуватиме максимальне вивільнення лікарських речовин з лікарської форми при необхідному способі застосування і впливатиме на якість процесу лікування.

У значної мірі на якість фармакологічного ефекту впливає сумісність прописаних інгредієнтів.

Проте в фармацевтичній практиці можуть зустрічатися прописи з необґрунтованим поєднанням лікарських речовин, тобто такі суміші, де інгредієнти виписані без врахування їх фізико-хімічних властивостей, фармакологічної дії і, головним чином, без урахування можливої взаємодії

між ними як в момент приготування лікарської форми, так і в процесі її зберігання або застосування.

Приклади таких прописів пропонуються для розгляду студентами при вивченні теми «Фармацевтичні несумісності». Мета цієї теми – навчити студентів розпізнавати і знаходити шляхи усунення несумісних поєднань лікарських речовин і всі ці дії узгоджувати з лікарем.

У багатьох випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні лікарського препарату, можна запобігти небажаним процесам.

Наприклад, враховуючи, що відволоження порошків відбувається при певній вологості повітря, фармацевт повинен вибрати відповідну упаковку, оформити лікарський препарат попереджувальними етикетками і попередити хворого про умови зберігання. У деяких випадках після узгодження з лікарем можливо замінити в прописі один із інгредієнтів, який заважає приготувати лікарську форму відповідної якості.

Одним з факторів, що гарантує якість лікування, є оформлення лікарської форми. Неохайно оформлений лікарський препарат, де нечітко позначений спосіб застосування може негативно вплинути на наслідки прийому ліків. Погано закупорений лікарський препарат, що протікає і втрачає необхідну концентрацію ліків, може не справити необхідної лікувальної дії, незважаючи на те, що містить усі необхідні лікарські речовини. Тому на заняттях з технології ліків приділяється багато уваги оформленню виготовлених лікарських форм.

На заняттях наголошується, що аптечні працівники повинні проводити роз'яснювальну консультативну роботу і надавати інформацію, яка вказує на наслідки неправильного застосування лікарського засобу або порушення тривалості курсу лікування та пам'ятати що безсистемний прийом ліків впливає на стан і перебіг захворювання, особливо для хронічно хворих.

Таким чином, важливим аспектом професійної діяльності фармацевта в аптеці є фармацевтична опіка, яка є комплексною програмою взаємодії фармацевта і пацієнта і лікаря.

ДИНАМІКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ *CYP2C19*

Кресюн В.Й., Антоненко П.Б., Філюк В.В., Антоненко К.О.,
Даниленко Ю.М., Мозолевич Г.В.

Одеський національний медичний університет

В попередніх дослідженнях було показано, що поліморфізм гену цитохрому *P-450C19* (*CYP2C19*) у хворих на туберкульоз (ТБ) асоціювався з відмінностями у концентраціях рифампіцину і ізоніазиду в крові хворих. Тому метою даного дослідження було визначити особливості перебігу та наслідків лікування ТБ легень на стаціонарному етапі в залежності від генотипу *CYP2C19* згідно клітинного складу периферичної крові і біохімічних показників крові. Було проведено аналіз медичних карт 83 хворих на ТБ легень, що вперше діагностовано, наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012р. з урахуванням генотипу *CYP2C19*. На першому тижні лікування у хворих визначали генотип *CYP2C19* за допомогою полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу за методом J. A. Goldstein, J. Blaisdell, 1996.

Близько 69,9% хворих на ТБ були носіями генотипу **1/*1* (швидкі метаболізатори), приблизно 26,5% – генотипу **1/*2* (помірні метаболізатори) і, решті – 3,6% – генотипу **2/*2* (повільні метаболізатори). У повільних метаболізаторів відзначалась найбільша кількість лейкоцитів в периферичній крові 9,23 Г/л, найменша – у швидких метаболізаторів – 8,09 Г/л. Також серед останніх найрідше спостерігались хворі з абсолютним лейкоцитозом. Серед носіїв генотипу **2/*2* відзначалась найменша кількість лімфоцитів як відносно групи з генотипом **1/*1* (-31,5%; $P=0,05$), так і з генотипом **1/*2* (-33,8%; $P=0,049$). Також серед хворих з генотипом **2/*2*, на відміну від інших груп, взагалі були відсутні з відносним лімфоцитозом. Аналогічно з кількістю лейкоцитів, найменша кількість гранулоцитів спостерігалась у швидких метаболізаторів, найбільша – у повільних метаболізаторів. Також серед останніх в 4,8 разів частіше зустрічались хворі з відносним гранулоцитозом (66,7% проти 13,8%; $P<0,05$; $\chi^2=5,82$ при критичному значенні тут і далі 3,84). Середній показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в усіх групах був вищим від норми, причому найбільший показник спостерігався у хворих з генотипом **2/*2*.

В результаті стаціонарного лікування відбулись певні зміни у лейкоцитарній формулі хворих на туберкульоз. Зокрема, зросла частка лімфоцитів – на 21,8% ($P<0,001$) у швидких, на 19,6% ($P=0,050$) у помірних і на

61,9% у повільних метаболізаторів, однак у останніх зростання мало невірогідний характер у зв'язку зі значною похибкою и мало кількістю хворих в групі. Водночас в результаті лікування зросла кількість хворих з відносним лімфоцитозом – майже в 4 рази у диких гомозигот (34,5% проти 8,6%; $P < 0,05$; $\chi^2 = 10,55$), невірогідно у гетерозигот (27,3% проти 9,1%; $P > 0,05$) і носіїв виключно варіантних алелей (33,3% проти 0%; $P > 0,05$).

На момент закінчення стаціонарного лікування зміни у кількості моноцитів у лейкоцитарній формулі в усіх групах мали невірогідний характер – деяке зростання у носіїв генотипу $*1/*2$ і зменшення при наявності генотипу $*2/*2$.

В результаті стаціонарного лікування знизилась кількість гранулоцитів на 9,1% у швидких ($P < 0,001$) і помірних ($P = 0,026$; $CI = -8,41 \dots -0,57$) метаболізаторів відповідно; зменшення кількості гранулоцитів у повільних метаболізаторів мала невірогідний характер. Водночас як на початку, так і наприкінці стаціонарного лікування відносна кількість гранулоцитів була найвищою у хворих з генотипом $*2/*2$ і найменшою – з генотипом $*1/*1$.

Під час стаціонарного лікування у всіх категорій хворих на туберкульоз легень зросли маркери функціонування печінки (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гама-глутамілтрансфераза), водночас вміст білірубіну дещо знизився. Важливо, що найбільші показники ураження печінки – аланінамінотрансферази і особливо гама-глутамілтрансферази спостерігались у носіїв генотипу $*2/*2$, що згідно літературних даних може супроводжуватись уповільненням метаболізму ліків, збільшена концентрація яких може обумовлювати гепатотоксичну дію препаратів. Отже, у хворих з генотипом $*2/*2$ як на початку, так і наприкінці лікування відзначались більш виражені патологічні зсуви з боку периферичної крові відносно інших груп, що свідчить про більшу тяжкість перебігу туберкульозу.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Кувшинова Ю.А.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

В мире мозговой инсульт развивается примерно у 6 млн. чел., в России примерно у 400 тыс. Показатели смертности от инсульта в России за последние 15 лет возросли и достигли 280 человек на 100000 населения, что вывело мозговой инсульт на 2 место в структуре общей смертности населения и на 1 место как причину инвалидизации.

Дополнительную остроту проблеме придает высокая вероятность повторения мозгового инсульта – 30%.

Пути повышения эффективности гипотензивной терапии у больных и в раннем и позднем восстановительном периодах в связи с высоким риском повторного геморрагического инсульта и других осложнений имеют большую научно-практическую значимость.

Цель исследования: сравнение клинической эффективности гипотензивной терапии у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта на фоне гипертонической болезни.

Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи:

- оценить и сравнить клиническую эффективность гипотензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом на фоне гипертонической болезни в раннем и позднем восстановительном периодах;
- определить ожидаемую частоту повторного инсульта по шкале CHADS₂;
- оценить возможный риск смерти от сердечнососудистых осложнений по шкале SCORE.

Материалы и методы исследования. Обследованы 80 историй болезни мужчин (41-59 лет), находившихся на лечении в неврологическом отделении бюджетного муниципального учреждения «Курская областная клиническая больница».

В настоящем исследовании оценивалась эффективность следующих вариантов гипотензивной коррекции: эналаприл (20 мг в сутки) в сочетании с бисопрололом (10 мг в сутки), а также сочетание лозартан (100 мг в сутки) с бисопрололом (10 мг в сутки). Общая продолжительность наблюдения, согласно дизайну исследования, составит 1 год.

Результаты исследования. Гипотензивный эффект комбинации эналаприла (20 мг в сутки) и бисопролола (10 мг в сутки) в раннем восстано-

вительном периоде составил по уровню систолического артериального давления (САД) – 22,2 %, по уровню диастолического артериального давления (ДАД) – 10,0 %, в позднем восстановительном периоде по уровню САД – 12,5 %, по уровню ДАД – 5,6 %.

Гипотензивный эффект сочетания лозартана (100 мг в сутки) и бисопролола (10 мг в сутки) в раннем восстановительном периоде составил по уровню САД 27,8 %, по уровню ДАД – 20,0 %, в позднем восстановительном периоде по уровню САД – 25,0 %, по уровню ДАД – 11,1 %.

Ожидаемая частота развития повторного инсульта, оцененная по шкале CHADS2, у 90% больных составила 8,5%, у 10% пациентов -12,5%

Риск возможной смерти от сердечнососудистых осложнений по шкале SCORE у всех 100 % пациентов составил 5% и более, что позволило интерпретировать риск как высокий.

Выводы:

1. Гипотензивный эффект комбинации лозартан (100 мг в сутки) и бисопролол (10 мг в сутки) более выражен по сравнению с сочетанием эналаприл (20 мг в сутки) и бисопролол (10 мг в сутки) у пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта. Комбинация лозартан (100 мг в сутки) и бисопролол (10 мг в сутки) характеризовалась большей комплаентностью с минимум побочных эффектов.

2. Ожидаемая частота развития повторного инсульта, рассчитанная по шкале CHADS2, составила у 90% больных 8,5%, у 10% больных-12,5%.

3. Риск возможной смерти от сердечнососудистых осложнений по шкале SCORE у 100% пациентов составил 5% и более, что позволило интерпретировать риск как высокий.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНОГО КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ – СТИМУЛЯТОРА СПЕРМАТОГЕНЕЗУ

Кудря М.Я., Мельниківська Н.В., Устенко Н.В., Павленко Т.О.,
Сукова Ю.П., Дегтярева А.Л., Лалименко О.С.
Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасного життя є стан репродуктивного здоров'я чоловіків. На теперішній час встановлено кореляційний зв'язок між зниженням концентрації вільного або зв'язаного з альбуміном тестостерону та патологією гепатобіліарної системи. В ДУ «ІПЕП НАМНУ» синтезовано нову малотоксичну сполуку катіазин, що є похідною дикарбонової камфорної кислоти, яка виявилась ефективним та перспективним засобом для лікування чоловічої неплідності. Разом з цим пошук нових видів біологічної активності катіазину, зокрема, спрямованих на нормалізацію функціонального стану печінки, сприятиме комплексному вирішенню однієї з проблем, що пов'язана з розладами чоловічого репродуктивного здоров'я. З метою вивчення гепатопротекторних властивостей катіазину у безпорідних щурів-самців змодельовано гострий токсичний гепатит шляхом дворазового підшкірного введення 50 % розчину CCl_4 на оливковій олії у дозі 2 мл/кг один раз на добу. Досліджувану сполуку у дозах 25, 50 та 75 мг/кг вводили за 1 годину до та через 2 після введення токсиканту. Протягом наступних 5 днів катіазин вводили одноразово. По закінченні експерименту тварин знеживлювали, отримували біологічні субстрати та визначали деякі біохімічні показники, за допомогою яких верифіковано патологічний стан та вплив досліджуваної речовини на його ступень та виразність. Отримані результати свідчать про найбільш позитивні зміни функціонування печінки за умов введення катіазину у дозі 50 мг/кг. Так, на тлі дії сполуки у піддослідних тварин з гострим гепатитом у порівнянні з даними щурів, які не отримували катіазин, зареєстровано вірогідне зниження активності лужної фосфатази у 1,3, АлАТ у 1,25разу ($p < 0,05$). На тлі значного зменшення в крові контрольних тварин з гепатитом концентрації β -ліпопротеїдів у піддослідних щурів зареєстровано нормалізацію даного показника (зростання майже у 2 рази, $p < 0,05$). Таким чином, проведені експерименти виявили перспективність подальшого більш глибокого дослідження гепатопротекторних властивостей катіазину.

ШЛЯХИ ЛІКВІДАЦІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ (БС) ПРИ ПЕРВИННІЙ АЛЬГОДИСМЕНОРЕЇ (АДМ)

Куновська О. В., Петришин Ю. М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Обласний клінічний перинатальний центр, м. Львів

Проблема вирішення больового синдрому при альгодисменореї продовжує залишатись актуальною і на сьогоднішній день, оскільки інцидентність БС при АДМ коливається від 8 до 80%. Передумовами формування АДС різноманітні, однак їх можна згрупувати у дві групи – первинну, або функціональну, не пов'язану з анатомічними змінами внутрішніх статевих органів, і вторинну, обумовлену патологічними процесами в органах малої миски.

Слід відзначити, що БС при АДМ може супроводжуватися комплексом нейровегетативних, поведінкових, обмінних порушень з втратою працездатності та зміною психосоматичного статусу. Особливо це можна відзначити у випадку первинної АДМ, оскільки вона, як правило, зустрічається у дівчаток астеничної статури, підвищено збудливих, емоційно лабільних.

Метою нашого дослідження було вивчення передумов до формування та оптимізація шляхів ліквідації БС при первинній (функціональній) альгодисменореї.

Основу проспективного дослідження склали результати статистичного опрацювання даних опитування серед 128 жінок у віці 18-31 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні обласного клінічного перинатального центру м. Львова. Для стандартизації проведеного опитування та уніфікації підходів до опрацювання результатів були розроблені та застосовані анкети, у які вносились уся інформація отримана при безпосередній співбесіді з пацієнтками. З метою отримання достовірних показників, серед загалу опитаних жінок, була проведена рандомізація даних з урахуванням наступних критеріїв: вік жінок до 30 ± 2 роки; астенична статура (маса тіла 48-58 кг); ствердження виваженого БС, через 2-5 років після менархе; відсутність достовірних при АДМ вегето-судинних симптомів; відсутність органічних захворювань з боку геніталій; відсутність анатомічних змін при гінекологічному дослідженні. Усім жінкам було запропоновано з метою купування БС при АДМ опрацьовану схему лікування (комбінацію двох лікарських засобів – Butylscopolamine bromide 10 мг (Спазмобрю) по 1-2 таблетки 2-3 рази у поєднанні з диклофенаком натрію 50 мг (Диклобрю) по 1 таблетці 2 рази в добу), з наступним телефонним опитуванням та фіксацією даних, упродовж послідуєчих 2-3 місяців.

Формування переймоподібного БС у дні менструації та/або за декілька днів до неї безпосередньо пов'язані з функціональними регуляторними зв'язками ендокринної та нервової систем, які легко порушуються під впливом низки факторів (стрес, втома, хвороба). Збудження парасимпатичної нервової системи сприяє виникненню скорочень гладких м'язів, у тому числі й матки. При функціональних порушеннях у системі регуляції виникає асинхронність скорочень окремих волокон маткових м'язів, що супроводжується вираженим больовим синдромом. Кореляційна залежність ступеня вираженості БС стверджена від стану судинної сітки та α - та β -адренорецепторів, розташованих в матці (α – ефекти збудження, скорочення, спазму судин; β – розслаблення, розширення судин). Підвищений тонус симпатичного відділу нервової системи активує дію α -рецепторів, тому у хворих альгоменореєю з вираженою симпатикотонією ефект збудження, скорочення, спазмів проявляється найінтенсивніше. Формування первинного спазму м'язових волокон у поєднанні із локальним спазмом судин і локальною ішемією сприяють гіпоксії клітин, накопиченню альгогенів (простагландинів E2 і F2a) сентисизації периферичних нервових закінчень і як результат виникнення БС. Біль посилюється також в результаті накопичення в тканинах солей Ca, тому що вивільнення активного кальцію підвищує внутрішньо-матковий тиск, амплітуду і частоту маткових скорочень.

В результаті проведених спостережень було констатовано, що серед загалу обстежених жінок позитивного клінічного ефекту у ліквідації БС (за запропонованою схемою) було стверджено у 94,5% жінок. Особливо варто підкреслити, що в наступні менструальні цикли потреба в препаратах значно зменшувалася. У переважної більшості пацієток (111; 86,7%) констатоване значне зниження болючих відчуттів упродовж перших 45 хвилин, від моменту ентерального вживання препаратів, зі стійким позитивним клінічним ефектом у наступні 4-5 годин. Проведені спостереження дозволяють рекомендувати опрацьовану схему купування БС при функціональній АДМ у практичну медицину.

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК «ІТ» МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

Кучеренко Л.І., Хромильова О.В.

Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон»,
м. Запоріжжя

Туберкульоз – одне з широко поширених в світі інфекційних захворювань людини. Для лікування хворих на туберкульоз застосовуються різноманітні лікарські засоби, такі, як похідні гідразиду ізонікотинової кислоти, антибіотики та сучасні комбіновані лікарські засоби. Ізоніазид, крім позитивного фармакотерапевтичного ефекту, чинить токсичний вплив на функції печінки, центральної та периферичної нервової системи, кардіо- і системну гемодинаміку. Тому актуальним залишається питання попередження токсичної дії ізоніазиду. В останній час в світовій практиці спостерігається тенденція створення нових лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, які містять сумісні за фізико-хімічними і фармакологічними характеристиками антиоксидант та препарат базової терапії. Тому було запропоновано для зменшення токсичної дії ізоніазиду одночасно призначати препарат антиоксидантної дії, а саме – тіотриазолін. Таким чином, актуальною є розробка комбінованого фіксованого лікарського засобу на основі препарату базової терапії (ізоніазиду) та антиоксиданту (тіотриазоліну).

Метою нашого дослідження є створення нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін, а саме вибір допоміжних речовин для створення таблеток методом вологої грануляції. Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. Враховуючи фізичні та технологічні властивості порошків ізоніазиду і тіотриазоліну були проведені дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток, та відібрано найбільш раціональний метод – метод вологої грануляції. Перевірку таблеток отриманих методом вологої грануляції, здійснювали за фармакопейними методиками. При розробці нової таблеткованої лікарської форми нами було відібрано дванадцять оптимальних допоміжних речовин. Дослідження проводили згідно математичного планування експерименту, а саме згідно вимог чотирьохфакторного експерименту на основі латинського кубу першого порядку. Вивчалися чотири групи факторів кожен на трьох рівнях та їх вплив на однорідність в масі таблеток, стійкість до роздавлювання, стиранистість та час розпаданя. В ході досліджень нами відібрані оптимальні допоміжні речовини, а саме серед розпушуючих на основі ВМС – полівінілпіролідон, розпушуючих на основі крохмалю – крохмаль картопляний, структуроутворюючих –

МКЦ 101, зв'язуючих – 3 % крохмальний клейстер, змащувальних – кальцію стеарат та тальк, які дозволяють отримати комбіновані таблетки, які відповідають вимогам Державної фармакопеї України за наступними показниками: однорідність в масі таблеток, стійкість до роздавлювання, стиранистость та час розпадання.

Проведені дослідження дали нам можливість запропонувати наступний склад таблетки: діючих речовин 0,25 г, допоміжних речовин до отримання таблетки вагою 0,3 г.

ОСОБЛИВОСТІ КОНФЛІКТІВ У ПЕДАГОГІЧНОМУ СЕРЕДОВИЩІ НА КАФЕДРАХ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА СПОСОБИ ПОДОЛАННЯ

Кушта Ю.Ф., Андриющенко В.П.

Національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра загальної хірургії, м. Львів

Конфлікт (лат. *conflictus*) зіткнення
протилежних інтересів, поглядів.

Вступ. У навчальній діяльності клінічних кафедр, зокрема хірургічного профілю, можуть виникати умови до конфліктних ситуацій. В основному такі ситуації трапляються між викладачами, однак інколи вони відбуваються при взаємовідносинах викладачів та студентів. Дехто вважає, що робота кафедр хірургічного профілю неможлива без конфліктів, адже конфлікт за своєю суттю це спосіб і факт людського існування. Всі конфліктні ситуації поділяються на функціональні та дисфункціональні. Виникнення функціонального конфлікту є корисним для трудового колективу, оскільки він призводить до підвищення організації та якості роботи. Водночас, наявність дисфункціонального конфлікту зумовлює зниження особистого задоволення викладача, ефективності та продуктивності його праці. При дисфункціональному конфлікті втрачається співробітництво між членами колективу. У таких випадках потрібно негайно вживати необхідні заходи з метою врегулювання ситуації. Велика роль при таких обставинах відводиться завідувачу кафедри, як керівнику підрозділу.

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження були колективи кафедр хірургічного профілю Львівського національного медичного університету, а також студенти медичного, стоматологічного факультетів III, IV, V, VI курсів. В роботі був використаний аналітичний метод дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. Конфлікти між науково – педагогічним складом кафедри та студентами здебільшого виникають через несправедливо виставлені оцінки (завищені або занижені окремим студентами). У таких випадках у конфлікт може втягнутися вся навчальна група, виступаючи на стороні студента або педагога – хірурга. Окремі науково – педагогічні працівники дотримуються двох протилежних стратегій в оцінці знань студентів. Одна проявляється у занижених вимогах до рівня знань і відвідування занять – з метою встановлення доброзичливих відносин зі студентами, інша перед»являє завищені вимоги – з метою досягнення високого рівня знань і підготовки майбутніх високопрофесійних фахівців. Є викладачі, які майже ніколи не ставлять оцінку «відмінно». Вони переконані в тому, що досконало знають предмет тільки вони самі. Такий викладач постійно перебуває у конфліктній ситуації зі студентами. У вказаних випадках студенти мо-

жуть конфліктувати у відкритій формі, але частіше це проявляється прихованими формами протесту: недовір'ям, презирством, ворожістю, ревнощами, жагою помсти. Цими почуттями вони діляться зі своїм оточенням. Конфлікти на рівні викладач – студент мають дуже складні форми. Основна роль у їх попередженні та вирішенні випадає на викладача, який може використовувати для цього необхідні заходи, вимоги, методики поведінки. При їх реалізації викладач не повинен допустити образи студента.

Професія науково – педагогічного працівника хірургічних кафедр вважається однією з найважчих за своєю психофізіологічною напруженістю і стоїть на одному рівні з напруженістю праці льотчика – випробувальника чи альпініста. Це складає передумови до виникнення конфліктів у педагогічному середовищі викладачів кафедр. Сутички між викладачами – хірургами можуть виникати через розбіжність думок з якоїсь обговорюваної на кафедрі проблеми. Нерідко конфліктні стани утворюються при обговоренні вимог трудової дисципліни. Одні викладачі підходять до цих вимог як до необхідності, інші вважають їх суто суб'єктивними, такими, що не відносяться до навчального процесу (це різноманітні чергування, кураторство пацієнтів, необхідність оперувати чи асистувати під час операцій). Конфлікти між викладачами кафедр та їх керівництвом можуть виникати через, на їх думку, несправедливий розподіл педагогічного навантаження. До причин виникнення конфліктів доцільно віднести і випадки, коли деякі асистенти, доценти намагаються створити сприятливе враження про себе не продуктивною викладацькою чи науковою діяльністю, а імітацією її, участю в різних громадських заходах, саморекламі. У випадках, коли на кафедрі наростає конфліктна ситуація, необхідно прикласти певні зусилля для її попередження або вирішення. На сьогодні можливі два шляхи вирішення конфліктів – це деструктивний і конструктивний. При деструктивному – практично повністю руйнуються всі стосунки та взаємовідносини членів колективу, тому доцільно застосувати тільки конструктивний спосіб. Основна особа, що може вирішити конфліктну ситуацію – завідувач кафедри, тому що 90% свого часу керівник витрачає на комунікації з підлеглими. Сучасний завідувач кафедри розуміє мотиви поведінки своїх колег, він може проаналізувати стан колективу, ефективно контролювати роботу підлеглих, будувати ділові стосунки зі співробітниками.

Висновки.

1. Конфлікт – це протиріччя, що виникає між людьми, колективами в процесі їхньої спільної діяльності через непорозуміння або протилежності інтересів, відсутність згоди між двома та більше сторонами.

2. Науково – педагогічним працівникам кафедр слід не уникати конфліктів, а прагнути їх вирішити якнайшвидше.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)КСАНТИНІВ

Левіч С. В., Александрова К. В., Білай І. М., Данільченко Д. М.,
Михайлюк Є. О., Михальченко Є. К.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, обумовлене дією ендогенних (генетичних) та екзогенних факторів, з абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну або його неефективним використанням, що веде до порушення всіх видів обміну речовин. Для терапії ЦД використовуються як гормональні препарати (інсулін та його аналоги), так і синтетичні лікарські засоби (похідні сульфонілсечовини, бігуаніду, тіазоліндіону тощо), проте їх висока токсичність, кумулятивність, різноманітні побічні ефекти (аутоімунізація, шкірно-алергічні реакції, порушення мікрофлори ШКТ), а також формування інсулінорезистентності обмежують використання цих препаратів у клінічній практиці.

Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема, похідні ксантину, які, як відомо, володіють широким спектром біологічної дії. Гіпоглікемічну дію не описаних в літературі похідних 3-арил(аралкіл)ксантину оцінювали при внутрішньо-черевному тесті толерантності до глюкози, який відтворювали шляхом введенням тваринам (білим нелінійним щурам масою 160-230 г) глюкози в дозі 2 г/кг від маси тіла. Через 30 та 60 хвилин з моменту навантаження визначали вміст глюкози в крові, який визначали глюкозооксидазним методом з використанням глюкометра «Accu Chek Active». В якості еталону порівняння використовувався метформін.

В результаті проведеного експерименту встановлено, що на прояв гіпоглікемічної активності досліджуваних похідних ксантину більшою мірою впливала природа замісників в положеннях 7 та 8.

Найактивнішими серед усіх досліджених сполук виявилися 3-бензил-7-(2-нафтилметил)-8-метилксантин, N-фенілгідразино-карботіамід 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти та *n*-пропіловий естер β-(3-бензилксантиніл-8)-пропіонової кислоти, які за силою гіпоглікемічної дії перевищували метформін.

Проведені дослідження показали перспективність подальшого пошуку сполук з гіпоглікемічними властивостями серед похідних 3-арил(аралкіл)ксантинів.

ДО ПИТАННЯ ІНІЦІАЛЬНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОЇ ЗАПАЛЬНО-НАГНІЙНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Лисюк Ю.С., Мотиль М.С., Пилипович О.І., Бегас Г.Й.
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів

Актуальність. Конвенційне комплексне лікування місцевої запально-гнійної хірургічної інфекції передбачає в більшості випадків виконання операційного втручання та застосування антибактерійних препаратів. Попри очевидність таких конвенційних підходів, перед практичним лікарем завжди постає питання обґрунтованого підбору стартової антибіотикотерапії.

Мета. Вивчення мікробіологічних аспектів ініціального призначення антибактерійних препаратів у лікуванні запально-нагнійних хірургічних захворювань.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано 367 первинних посівів клінічного матеріалу пацієнтів із запально-нагійними хірургічними інфекціями м'яких тканин та інтраабдомінальними захворюваннями, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова в 2013 р. Для моніторингу мікрофлори створювався мікробіологічний паспорт відділення за допомогою програмного забезпечення бази даних мікробіологічної лабораторії Whonet 5.

Результати. Структуру захворювань контингенту вивчення склали: ураження шкіри і підшкірної клітковини (n=247; 59 %), гострі хірургічні абдомінальні захворювання (127; 30,5 %), глибокі та некротизуючі інфекції м'яких тканин кінцівок і тулуба (44; 10,5 %). При дослідженнях клінічного матеріалу було ідентифіковано 12 видів мікроорганізмів – 7 (64 %) Грам-негативних і 5 (36 %) Грам-позитивних збудників, водночас кількісно домінуючою (230; 62 %) була Грам-позитивна мікрофлора. Найпоширенішими (77 %) патогенами виявилися *S. aureus* (50 %), *E. coli* (17 %), *S. haemolyticus* (9 %).

При узагальненні даних мікробіологічного паспорта із оцінкою профілів чутливості та резистентності до антибактерійних препаратів констатовано, що: *S. aureus* є високочутливий (100 %) до оксациліну, гентаміцину, іміпенему, ванкоміцину; менше – до ципрофлоксацину (84 %); *E. coli* – амікацину, гентаміцину, іміпенему (100 %), цефтазидиму (97 %), цефотаксиму (72 %), *S. haemolyticus* – гентаміцину, ванкоміцину (100 %), ципрофлоксацину (85 %). Водночас відмічено клінічно значиму резистентність

(наявність стійких і помірностійких штамів) основних патогенів: *E. coli* – до ампіциліну (80 %), ципрофлоксацину (34 %), *S. haemolyticus* – до оксациліну, імпенему (39 %).

У загалі антибактерійних засобів, які використовувалися в режимах моно- або комбінованої терапії (1395 призначень), переважали β-лактамі антибіотики (46 %), похідні нітроїмідазолів (38 %) та фторхінолони (12 %), що в основному співпадало із структурою захворювань та спектром ідентифікованих мікроорганізмів. Поряд з тим, широкий вибір препаратів унеможливорює рутинне застосування клінічних мікробіологічних досліджень як підґрунтя для вибору ініціальної етіотропної антибактерійної терапії. Для визначення чутливості загалом використовувалися диски (21) антибактерійних засобів різних груп, після верифікації збудника в середньому визначалася чутливість до 11 еталонних препаратів. За результатами вивчення відмічено, що при широкому застосуванні в клінічній практиці інгібітор-захищених цефалоспоринових антибіотиків, для ефективного моніторингу чутливості в рутинне мікробіологічне дослідження доцільно включати декілька основних препаратів цих груп взамін рифампіцину та тетрацикліну, значення яких в лікуванні хірургічних інфекцій на сьогодні є сумнівним.

Висновки. Збудники місцевої запально-нагнійної хірургічної інфекції представлені широким спектром (12 видів) аеробної мікрофлори із домінуванням (77 %) *S. aureus*, *E. coli*, *S. haemolyticus*. Дані мікробіологічного паспорту хірургічного відділення із моніторингом чутливості та резистентності патогенів є об'єктивним і вагомим підґрунтям для створення рекомендацій щодо ініціальної антибіотикотерапії в конкретних клінічних умовах.

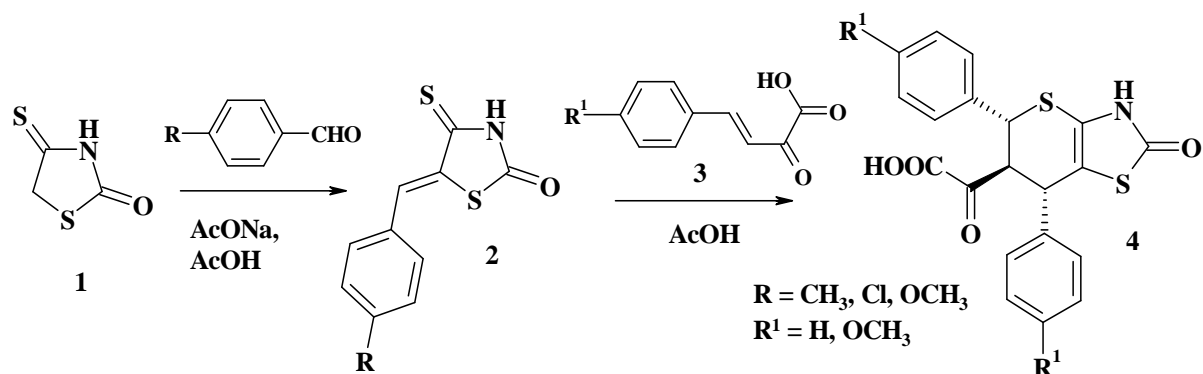
СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОПІРАНО[2,3-*D*]ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ АРОЇЛПРОВИНОГРАДНИХ КИСЛОТ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ

Лозинський А.В., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, 79010, Львів-10, Україна
E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

Конденсовані гетероциклічні системи на основі 4-тіазолідинону, зокрема тіопірано[2,3-*d*]тіазоли є структурними матрицями для пошуку потенційних лікоподібних молекул. Особливе місце у синтезі даних структур відіграє реакція *гетеро*-Дільса-Альдера, яка дозволяє одержати поліфункціональні похідні, що володіють протипухлинною, протівірусною, протигрибковою, протитрипаносомною активностями.

З метою синтезу нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу **4** як ключові гетеродієни ми апробували ряд 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонів (5-ариліденізороданінів) **2**, синтезованих за реакцією Кньювенегеля ізороданіну **1** і ароматичних альдегідів (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію). У якості дієнофілів використано серію ароїлпровиноградних кислот **3**.



Антиексудативна активність синтезованих сполук вивчалась на карагеніновій моделі запального набряку лапи білого щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом. Синтезовані сполуки проявили анти ексудативну активність співмірну з ефектом нестероїдних протизапальних засобів диклофенака натрію та кетанову. За параметрами гострої токсичності *in vivo* сполуки відносяться до IV класу сполук за класифікацією К.К. Сидорова.

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Маль Г.С., Кувшинова Ю.А.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

В мире мозговой инсульт развивается примерно у 6 млн. чел., в России примерно у 400 тыс. Показатели смертности от инсульта в России за последние 15 лет возросли и достигли 280 человек на 100000 населения, что вывело мозговой инсульт на 2 место в структуре общей смертности населения и на 1 место как причину инвалидизации.

Дополнительную остроту проблеме придает высокая вероятность повтора мозгового инсульта – 30%.

Пути повышения эффективности гипотензивной терапии у больных и в раннем и позднем восстановительном периодах в связи с высоким риском повторного геморрагического инсульта и других осложнений имеют большую научно-практическую значимость.

Цель исследования: сравнение клинической эффективности гипотензивной терапии у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта на фоне гипертонической болезни.

Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи:

- оценить и сравнить клиническую эффективность гипотензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом на фоне гипертонической болезни в раннем и позднем восстановительном периодах;
- определить ожидаемую частоту повторного инсульта по шкале CHADS₂;
- оценить возможный риск смерти от сердечнососудистых осложнений по шкале SCORE.

Материалы и методы исследования. Обследованы 80 историй болезни мужчин (41-59 лет), находившихся на лечении в неврологическом отделении бюджетного муниципального учреждения «Курская областная клиническая больница».

В настоящем исследовании оценивалась эффективность следующих вариантов гипотензивной коррекции: эналаприл (20 мг в сутки) в сочетании с бисопрололом (10 мг в сутки), а также сочетание лозартан (100 мг в сутки) с бисопрололом (10 мг в сутки). Общая продолжительность наблюдения, согласно дизайну исследования, составит 1 год.

Результаты исследования. Гипотензивный эффект комбинации эналаприла (20 мг в сутки) и бисопролола (10 мг в сутки) в раннем восстановительном периоде составил по уровню систолического артериального давления (САД) – 22,2 %, по уровню диастолического артериального давления (ДАД) – 10,0 %, в позднем восстановительном периоде по уровню САД – 12,5 %, по уровню ДАД – 5,6 %.

Гипотензивный эффект сочетания лозартана (100 мг в сутки) и бисопролола (10 мг в сутки) в раннем восстановительном периоде составил по уровню САД 27,8 %, по уровню ДАД – 20,0 %, в позднем восстановительном периоде по уровню САД – 25,0 %, по уровню ДАД – 11,1 %.

Ожидаемая частота развития повторного инсульта, оцененная по шкале CHADS2, у 90% больных составила 8,5%, у 10% пациентов – 12,5%

Риск возможной смерти от сердечнососудистых осложнений по шкале SCORE у всех 100 % пациентов составил 5% и более, что позволило интерпретировать риск как высокий.

Выводы:

1. Гипотензивный эффект комбинации лозартан (100 мг в сутки) и бисопролол (10 мг в сутки) более выражен по сравнению с сочетанием эналаприл (20 мг в сутки) и бисопролол (10 мг в сутки) у пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта. Комбинация лозартан (100 мг в сутки) и бисопролол (10 мг в сутки) характеризовалась большей комплаентностью с минимум побочных эффектов.

2. Ожидаемая частота развития повторного инсульта, рассчитанная по шкале CHADS2, составила у 90% больных 8,5%, у 10% больных – 12,5%.

3. Риск возможной смерти от сердечнососудистых осложнений по шкале SCORE у 100% пациентов составил 5% и более, что позволило интерпретировать риск как высокий.

ВПЛИВ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ НОВОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ – МАГНІЙ БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТУ

Матюшкіна М.В., Годован В.В., Шемонаєва К.Ф.
Одеський національний медичний університет, м.Одеса

На сьогоднішній день у всьому світі відзначається неухильне зростання числа хронічних захворювань нервової системи, до яких належить епілепсія, паркінсонізм, хвороба Альцгеймера та ін. Особливе місце серед захворювань ЦНС займає епілепсія, поширеність якої за даними світової статистики коливається від 1,5 до 50 випадків на 1000 населення. Більшість з існуючих протиепілептичних засобів мають ряд небажаних, перш за все нейротоксичних та гематотоксичних ефектів. Крім того, у 20-30 % пацієнтів внаслідок фармакорезистентності епілептичні напади не піддаються контролю існуючими протиепілептичними препаратами. Тому постійно ведеться пошук нових ефективних протиепілептичних засобів з низькою токсичністю. В останній час привертає увагу досить нова та перспективна група біологічно активних речовин (БАР), створених на основі похідних природних метаболітів, а саме германію – біс(цитрато)германати магнію (гермацит) та кобальту (геркоцит). Доказано, що германієорганічним сполукам притаманні переважно депримуєчі ефекти у вигляді пригнічення моторної та дослідницької активності, зниження тонуусу скелетних м'язів, тощо. Тому метою нашої роботи було дослідження ефектів нового похідного германію – гермациту за умов гострих пентилентетразол (ПТЗ)-, пікротоксин (ПТК)-, каїнат (КК)- та пілокарпін-спричинених судом.

Досліди проведені за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г. Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях. Для індукції генералізованих судом внутрішньоочеревинно вводили ПТЗ («Sigma», США) дозою 40 мг/кг, ПТК («Sigma», США) дозою 2.0 мг/кг, пілокарпін у гідрохлорид («Sigma», США; з порошку готували 20 % розчин), розчинений у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг та каїнову кислоту (КК; «Sigma», США) дозою 15 мг/кг. Тваринам контрольних груп за цих умов вводили аналогічні об'єми фізіологічного розчину NaCl. Гермацит використовували в дозах, які складають 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 та 1/135 від ЛД₅₀, відповідно 305 мг/кг, 153 мг/кг, 76 мг/кг, 38 мг/кг, 23 мг/кг. Підбір доз здійснювали з урахуванням результатів досліджень гострої токсичності сполук та терапевтичної ефективності. Гермацит вводили за 30 хв, 1 год, 2 год, 3 год та 6 год до застосування конвульсантів.

Після ін'єкції конвульсантів щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 см x 25 см x 30 см) і спостерігали протягом 30 хв.

В результаті проведених експериментів виявилось, що генералізовані ПТЗ-спричинені судом, індуковані через 30 хв після введення гермациту (38 мг/кг), характеризувалися розвитком в щурів переважно клонічних скорочень м'язів передніх кінцівок з середньою інтенсивністю судом в 2.6 ± 0.2 бали, що було в 1.5 рази менше відповідного показника в контрольній групі ($P < 0.05$). Вираженість гострих ПКТ-спричинених судом, індукованих через 1 год після введення гермациту цією дозою, дорівнювала 2.6 ± 0.3 , що також було менше порівняно з таким показником в контролі ($P < 0.05$). Генералізовані каїнат-індуковані судом через 30 хв та 60 хв після введення гермациту (76 мг/кг), характеризувалися розвитком в щурів клонічних скорочень м'язів передніх та задніх кінцівок з підйомом тварин на задні кінцівки з демонстрацією т.з. «пози кенгуру». Середня інтенсивність судом при цьому дорівнювала 3.0 ± 0.3 бали, що було на 25% менше, ніж в контролі ($P < 0.05$). Гермацит в усіх досліджуваних дозах спричиняв розвиток клоніко-тонічних генералізованих судом, індукованих пілокарпіном, що не розрізнялося суттєво з відповідними показниками в контрольних спостереженнях.

Таким чином, гермацит модифікував вираженість та інтенсивність гострих генералізованих судом, індукованих пентиленететразолом (ПТЗ), піротоксином (ПКТ) та каїнатом (КК). При цьому досліджувана сполука не впливала на характер пілокарпін-індукованих судом. Виходячи з механізмів реалізації конвульсивної дії застосованих судомних агентів для відтворення гострих судом, можна припустити, що цій сполуці притаманні властивості підсилювати процес ГАМК-ергічного гальмування та стабілізувати ГАМК-бензодіазепін-іонофорний рецепторний комплекс, що є механізмами, характерними для судомної дії ПТЗ та ПКТ, а також пригнічувати вивільнення збуджуючих амінокислот (аспартату чи глутамату), що властиво для КК. При цьому гермацит не впливав на холінергічну медіацію в ЦНС, на що вказує відсутність його впливу на гострі судом, індуковані пілокарпіном.

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКІВ В ПРОФІЛАКТИЦІ АНТИБІОТИКО-АСОЦІЙОВАНИХ ДІАРЕЙ У ХВОРИХ З ПОШИРЕНИМИ ГНІЙНИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Мельников В.А., Когут Л.М. Шеремета І.М.
Лівівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів

Ера антибіотиків вже триває понад 70 років. За цей період людиною синтезовано безліч антибактеріальних препаратів, які широко використовуються практично у всіх галузях медицини і врятували не одне життя. Сьогодні, антибіотикотерапія є важливою і невід'ємною складовою комплексного лікування захворювань та ускладнень пов'язаних з хірургічною інфекцією. Проте, попри безсумнівну важливість використання антибіотиків в хірургічній практиці не вирішеним залишається питання профілактики та лікування ускладнень пов'язаних з антибіотикотерапією. За даними літератури, серед багатьох ускладнень пов'язаних з використанням антибіотиків при лікуванні захворювань спричинених хірургічною інфекцією антибіотико-асоційовані діареї (ААД) спостерігаються у від 2 до 56 % пацієнтів. Це спричинено рядом факторів, серед яких основними є нераціональне, тривале, необґрунтоване використання антимікробних препаратів та нерідко відсутність профілактики антибіотикоасоційованих кишкових ускладнень у пацієнтів з гнійною патологією при тривалій антибіотикотерапії. На сьогодні основним методом профілактики ААД та інших кишкових ускладнень є раціональна та адекватна антибіотикотерапія з обов'язковим використанням пробіотиків – живих мікроорганізмів, які можуть бути представлені у вигляді різних типів продуктів, в тому числі харчових продуктів та ліків.

За даними різних авторів, використання пробіотиків є обов'язковим елементом комплексного лікування важкої хірургічної інфекції, яка передбачає тривалу антибіотикотерапію, і входить до стандарту лікування важкої гнійної патології.

Метою дослідження було з'ясувати ефективність використання пробіотиків при профілактиці та лікуванні ААД у хворих з поширеними гнійними процесами м'яких тканин.

Матеріали та методи. Проаналізовано ефективність використання пробіотиків у 48 пацієнтів, які знаходились на лікуванні з приводу поширеної гнійної патології м'яких тканин різної локалізації в гнійно-септичному центрі, на базі 2-го хірургічного відділення КМК ЛШМД м. Львова протягом 2013 року. Основними критеріями відбору для дослідження було наявність у пацієнтів поширеної гнійно-септичної патології

м'яких тканин, яка вимагала тривалої антибіотикотерапії та застосування пробіотиків в комплексному лікуванні з метою профілактики ААД.

Результати дослідження. Середній вік пацієнтів склав $27,8 \pm 0,8$ років. Переважали чоловіки – 28 (58,4 %) пацієнтів, жінок було – 20 осіб (41,6 %). Спектр гнійно-септичної патології м'яких тканин був наведений наступними нозологіями: флегмону верхньої або нижньої кінцівки відмічено у 22 пацієнтів – 45,84 %, фасціїт у 12 (25 %), флегмону шиї – у 6 (12,5 %), флегмону заочеревинного простору – у 5 (10,41 %) та ішіоректальний парапроктит – у 3 хворих (6,25 %). Середній ліжкодень склав $28 \pm 0,8$ діб. Як видно з характеру гнійної патології, вона була представлена переважно важкими гнійно-запальними процесами, збудниками яких є мікроорганізми як в монокультурі так і в асоціаціях. Так, при ідентифікації мікроорганізмів з вогнища хірургічної інфекції в посівах переважали Грам-позитивні коки (стафілококи і стрептококи) – 70,83 % (34 штами). Бактерії кишкової групи (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*) виявлено у 22,91 % (11 випадків). У решти посівів колонізовано *Proteus*, *Peptostreptococcus*, грибки роду *Candida*.

Всі пацієнти були прооперовані. В післяопераційному періоді, згідно принципів раціональної антибіотикотерапії, яка передбачає: призначення препаратів у відповідності із чутливістю збудника інфекції, створення максимальної концентрації у вогнищі інфекції та обранні антибіотика з найменшою токсичністю та максимальною ефективністю. Усім пацієнтам було призначено препарати широкого спектру дії – 20 хворим (41,6 %) потрійну терапію, 28 пацієнтам (58,4 %) подвійну терапію. Основними критеріями вибору характеру антибіотикотерапії на етапі відсутності ідентифікації мікроорганізмів були ступінь важкості стану хворого та інтраопераційні зміни м'яких тканин які могли вказувати на імовірний характер збудника хірургічної інфекції. Після ідентифікації збудника хірургічної інфекції проводилась корекція антибіотикотерапії і при умові клінічної ефективності попередньої емпіричної терапії зводилась до монотерапії. В залежності від патології, збудника та поширеності процесу, в середньому, антибіотикотерапія тривала 14 діб. Одночасно з антибіотиками усім пацієнтам призначали пробіотики з метою профілактики ААД. Термін антибіотикоасоційована діарея (ААД) «antibiotic associated diarrhea» у зарубіжній літературі визначають як комплекс патологічних порушень у складі кишкової мікрофлори з відповідними клінічними проявами, що розвинулись внаслідок використання антибіотиків і ідентифікується як 3 або більше епізодів неоформленого стільця протягом 2 і більше послідовних днів, що розвиваються на фоні антибіотикотерапії, а також до 2 місяців після її закінчення. За даними літератури призначення пробіотиків прямо залежить від призначених антибіотиків. Так, препарати біфікол і колібак-

терин, бацилярні пробіотичні штами препаратів біоспорину (*Bacillus subtilis* 3, *Bacillus licheniformis* 31) та ентерожерміни (*Bacillus clausii*) високочутливі до цефалоспоринів, макролідів, карбапенемів, тому застосовувати дані препарати бажано після закінчення курсу антибіотикотерапії. Альтернативою є штам *S. boulardii* з препарату ентерол, який можна застосовувати з будь-яким антибіотиком, тому він є універсальним штамом для комбінованої терапії. Із фторхінолонами та аміноглікозидами можна одночасно застосовувати *E. faecium*, лактобактерин та біфіформ. З огляду на це кожному пацієнту було призначено пробіотик з урахуванням призначених антибіотиків. В переважній більшості випадків на першому етапі лікування при застосуванні важких антибіотиків препаратом вибору був ентерол. При подвійній терапії в залежності від антибіотика використовували лакто- або біфідобактерії. Такий диференційований підхід дозволив різко знизити кількість ААД. Так, із загалу пролікованих пацієнтів, незважаючи на комплексну потрійну або подвійну антибіотикотерапію із середньою тривалістю 14 днів ААД в жодному клінічному випадку ми не спостерігали.

Висновки.

1. Призначення пробіотиків є невідомою частиною в комплексному лікуванні пацієнтів з поширеними гнійними процесами м'яких тканин.
2. Раціональне призначення пробіотиків дозволяє суттєво знизити ризик розвитку ААД у хворих з важкою гнійно-септичною патологією.

МІКРОБІОЦЕНОЗ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Менкус О. В., Осолодченко Т. П., Лук'яненко Т. В.
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
НАМН України», м. Харків

У розвитку інфекційно-залежних загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) ключову роль грають бактеріальні збудники.

Метою даного дослідження стало дослідження мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ.

Обстежено 92 пацієнта з ХОЗЛ, які проходили стаціонарне лікування у терапевтичному відділенні Харківської міської лікарні № 18. Матеріалом для дослідження було мокротиння. Забір матеріалу для дослідження проводилося у першу добу перебування хворих у стаціонарі. Було виділено 439 клінічних ізолятів. Ідентифікація мікроорганізмів здійснювалась на підставі вивчення культуральних, біохімічних та морфологічних властивостей мікроорганізмів згідно з Визначником бактерій Берджи (2004). Виділені мікроорганізми були досліджені на чутливість до антибактеріальних препаратів за диско-дифузійним методом та методом двократних серійних розведень. Статистична обробка отриманих даних проведена із використанням Excel та STATISTICA 6,0.

Результати дослідження. У обстежених хворих на ХОЗЛ були виділені клінічні ізоляти *S. epidermalis* (16,86 %), *S. viridans* (11,39 %), *S. aureus* (10,71 %), *S. pneumoniae* (9,34 %), *S. pyogenes* (9,11 %), *H. influenzae* (9,11 %), *Candida* spp. (7,75 %), *E. coli* (5,92 %), *E. faecalis* (5,24 %), *E. aerogenes* (5,24 %), *P. aerogenes* (4,10 %), *K. pneumoniae* (4,10 %), *P. mirabilis* (1,65 %). Асоційована мікрофлора була чутлива до гентаміцину (62,73±0,11 %), левофлоксацину (72,16±0,17 %), ломефлоксацину (73,03±0,11 %), азитромицину (80,87±0,20 %), та цефтриаксону (82,81±0,14 %). Гриби роду *Candida* були чутливі до флюконазолу (80,59±1,44 %).

Вивчення мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ та визначення чутливості клінічно значущої мікрофлори до антибактеріальних засобів сприятиме оптимізації їх лікування.

ВИВЧЕННЯ ПОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ НАНОЕМУЛЬСІЇ ЛІПОСОМ З ПОЛІФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДНОГО НАСІННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ УРАЖЕННІ ШЛУНКА

Мінаєва А.О., Кононенко Н.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі біологічної хімії було створено нову наноемульсію ліпосом з поліфенолами виноградного насіння (НЛПВН). У попередніх дослідженнях була доведена противираzkова активність НЛПВН на моделі гострої серотонінової виразки шлунка.

Для встановлення особливостей дій НЛПВН в умовах хронічної виразки нами була обрана модель виразкового ураження шлунка, викликаного введенням оцтової кислоти, яка за адекватністю хронічного виразкового процесу та морфологічними характеристиками більш ніж інші наближається до аналогічної патології людини. Також перевагою названої моделі є можливість відтворення виразки в потрібному відділі шлунка та залучення до запального процесу всіх шарів стінки шлунка.

Мета: дослідити противираzkову активність НЛПВН при хронічному виразковому ураженні шлунка на моделі ацетатної виразки у щурів.

Матеріал і методи: досліди проведені на нелінійних білих щурах різної статі масою 200 ± 20 г. Усього в експерименті було використано 4 групи щурів: 1 група (6 тварин) – інтактний контроль, 2 група (4 тварини) – контрольна патологія, 3 група (8 тварин) і 4 група (7 тварин) – тварини, ліковані НЛПВН та альтаном у дозах 90 мг/кг і 1 мг/кг відповідно. У кожну групу (крім інтактного контролю – 6 щурів) спочатку брали по 8 щурів, оскільки у зв'язку з особливостями експериментальної моделі спостерігалася загибель тварин.

Хронічну ацетатну виразку шлунка викликали у щурів після 24-годинного голодування без обмеження пиття води. Для цього під барбаміловим наркозом проводили лапаротомію та вводили 0,05 мл 5% розчину оцтової кислоти в підсерозний шар шлунка. За таких умов дефект слизової оболонки розвивається вже через 24 години, а на 3-ю добу утворюється кратероподібна виразка з грануляційним валом. НЛПВН та альтан вводили внутрішньошлунково 1 раз в день із другого дня після відтворення виразки (лікувальний режим) та до кінця експерименту, який тривав 21 добу.

Через 21 добу з моменту моделювання виразки всіх тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, шлунки вилучали. Оцінку результатів проводили за макроскопічними показниками: середня площа виразок у групі в мм^2 ; відсоток тварин з виразками, які дозволили розрахувати інтегральний показник проти виразкової активності – виразковий індекс (ВІ),

а на його основі – проти виразкову активність (ПА, %). Також оцінювали загальний стан тварин і виживаність у досліді (%). Інтенсивність периульцерозного запалення виражали в балах, використовуючи шкалу від 0 до 3.

Результати: у групі контрольної патології загальний стан тварин був погіршений: спостерігалось зменшення апетиту, спрага, особливо протягом перших трьох діб після лапаротомії, зниження рухової активності (млявість). Виживаність у даній групі склала 50%. Результати макроскопічного дослідження шлунків щурів свідчать про те, що в СОШ у 100% тварин утворилися великі та глибокі виразки з вираженим запаленням у периульцерозній зоні. Середня площа виразок була $32,6 \pm 0,8$ мм², ВІ склав 32,6.

У групі тварин, лікованих НЛПВН, загальний стан був кращим, ніж в групі контрольної патології, але відмічався менший апетит, підвищена спрага та знижена рухомість у порівнянні з групою інтактних тварин. Виживаність тварин склала 100%. При розгляді СОШ щурів на наявність змін, не було виявлено тотальної гіперемії, набряку, порушень складності чи утворення геморагій в ній. Виразки знайдені у 100% тварин, проте їх середня площа була в 2,5 рази менше порівняно з групою контрольної патології ($p < 0,05$) і склала $13,1 \pm 0,8$ мм², виразковий індекс був 13,1. Проти-виразкова активність дорівнювала 59,82 %.

При застосуванні альтану загальний стан був аналогічним групі, лікованій НЛПВН, а макроскопічне вивчення їх шлунків показало, що виразки присутні у 100% тварин, а також відмічається гіперемія та набряк у периульцерозній ділянці. Вживаність тварин склала 87,5%. Середня площа виразок склала $19,8 \pm 1,2$ мм², тобто в 1,6 рази менше, ніж у групі контрольної патології ($p \leq 0,05$). Виразковий індекс і противиразкова активність в даній групі склали 19,8 і 39,6% (що на 20,22% менше в порівнянні з противиразковою активністю НЛПВН), відповідно.

Таким чином, на моделі ацетатної виразки шлунка доведена висока противиразкова активність НЛПВН, яка перевершує активність альтану.

РОЛЬ СТУДЕНТСЬКОГО НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА У ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ ПРОВІЗОРІВ

Монайкіна Ю. В., Жук Ю. М., Портна К. П., Тимошик Ю. В.,
Коржова А. С., Дочинець Д. І., Васюк С. О.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Одним з найефективніших способів підвищення професійного рівня підготовки майбутнього спеціаліста-провізора є поєднання вивчення предмета з одночасним поглибленим самостійним опрацюванням матеріалу. Однією з форм самостійної роботи студентів є їх залучення до участі в роботі студентського наукового гуртка. Саме така форма роботи дає можливість студентам не лише набувати необхідних практичних навичок або пасивно спостерігати за науковими дослідженнями, а й самим безпосередньо проводити науковий пошук.

На кафедрі аналітичної хімії успішно працює студентський науковий гурток. Найактивніші студенти займаються науковою роботою з викладачами кафедри, беруть участь у виконанні планової НДР кафедри, яка спрямована на створення нових способів кількісного спектрофотометричного визначення лікарських засобів. Студенти-науковці набувають досвіду статистичних, спектрофотометричних, хроматографічних досліджень, навчаються працювати з літературою у бібліотеці, отримувати новітню інформацію з мережі «Інтернет», користуючись сучасними науковими базами даних. Щорічно на підсумковій студентській конференції подаються наукові роботи, сумісно з викладачами друкуються статті та одержані патенти.

Досвід такої роботи засвідчує, що власні наукові дослідження викладача мають зв'язок з мотивацією студента до навчання та оволодіння професійними навичками. Протягом кількох років матеріали досліджень, які проводять викладачі кафедри під керівництвом професора С.О. Васюк, включаються у навчальний процес. Так, у основний і елективний лекційний курс включені матеріали дисертаційних робіт із застосування нових органічних аналітичних реагентів для кількісного спектрофотометричного аналізу лікарських засобів. Це підвищує інтерес студентів до викладачів як до науковців, укріплює їх авторитет, формує більш конкретне уявлення студентів про майбутню професію, заохочує студентів до навчання та заняття науковою роботою.

ИНТЕРАКТИВНЫЕ МЕТОДЫ КАК ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМА ОБУЧЕНИЯ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Нагорная Н. В., Лимаренко М. П., Бордюгова Е. В., Дубовая А. В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк

Основное направление современного образования – поиск инновационных форм и методов обучения, направленных на повышение качества подготовки специалистов на последипломном уровне и самосовершенствование обучающихся. Одними из них являются интерактивные методы обучения.

На кафедре педиатрии Учебно-научного института последипломного образования (УНИПО) ДонНМУ им. М. Горького в течение последних 3 лет на практических занятиях по рациональному вскармливанию детей первого года жизни, заболеваниям раннего возраста, врождённым порокам сердца, железодефицитным и иммунодефицитным состояниям, вегетативной дисфункции, неотложной помощи, которые проводятся с интернами и врачами курсов повышения квалификации, используются деловые и ролевые игры, работа малыми группами и др. Согласно результатам обсуждения с преподавателями, указанные методы обучения повысили степень самостоятельной подготовки к занятиям и активности врачей во время их проведения, повысили мотивацию к обучению, способствовали развитию клинического мышления, тренировали умения и навыки обосновывать собственную позицию в профессиональной сфере. По результатам анкетирования 563 слушателей (126 врачей-интернов различных специальностей и 437 врачей циклов повышения квалификации), проводимого после окончания каждого цикла обучения на протяжении последних 3 лет, 95,2% врачей-интернов и 91,3% врачей циклов повышения квалификации положительно оценили использование интерактивных методов обучения, 97,3% обучающихся отмечали целесообразность их использования в последипломном образовании.

Таким образом, использование интерактивных методов обучения перспективно в последипломном медицинском образовании.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКУ МЕТОДОМ «МІНІМІЗАЦІЯ ВИТРАТ»

Немченко А.С., Жаркова С.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

В умовах дефіциту коштів системи охорони здоров'я та низької платоспроможності більшої частини населення України вартість лікування хворих на рак шлунку (РШ) є одним з пріоритетних напрямків, що визначає організаційно – економічні принципи та загальну тактику проведення фармакотерапії.

З метою оптимізації витрат на надання фармацевтичної допомоги нами був проведений фармакоекономічний аналіз схем хіміотерапії (ХТ) методом «мінімізація витрат». Для проведення аналізу були використані схеми фармакотерапії, які наведені у клінічних протоколах лікування хворих на РШ (наказ МОЗ України від 17.09.2007 № 554 зі змінами) та ДФ ЛЗ п'ятого видання. При проведенні дослідження були взяті ті найменування протипухлинних препаратів (ПП), які мали за даними клініко-економічного аналізу споживання ЛЗ найвищий показник частоти лікарських призначень хворим на РШ, а саме флуороурацил, доксорубіцин, цисплатин, а також відібрані торговельні назви ЛЗ, які мали найнижчі ціни на оптовому фармацевтичному ринку. Роздрібні ціни на ПП формувалися, спираючись на норми чинного законодавства та середнього розміру торговельної націнки.

Встановлено, що найменш витратним серед ПП з групи флуороурацилу є застосування схем ХТ з фтороліком р-н д/ін. 5 % фл. 10 мл, №10, ЗАТ «Біолік» (4472,97 грн. або 559,82 дол. США). З групи препаратів доксорубіцину – доксорубіцин ліофіл. д/р-ну д/ін. 10 мг фл., №1, ВАТ «Київмедпрепарат» (4342,54 грн. або 543,50 дол. США), цисплатину – цисплатин-ЕБЕВЕконц\піф\р 50 мг 100мл №1, «EbewePharma» (4376,89 грн. або 547,80 дол. США). За результатами проведених досліджень був розрахований показник економічної ефективності (СМА) застосування стандартних схем ХТ хворим на РШ. По групах ПП за INN встановлено, що серед препаратів флуороурацилу найбільше значення показника СМА було характерне у разі застосування лікарського засобу виробництва європейської компанії «EbewePharma». Це такий препарат, як 5-фторурацил-ЕБЕВЕ конц. д/п інф. р-ну 250 мг амп. 5 мл, №5 (показник СМА склав 399,69 грн. або 50,02 дол. США).

АНАЛІЗ ФІТОПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО *HEDERA HELIX*

Нестеренко В. В., Канак Л. А.
Черкаський медичний коледж, м. Черкаси

Плющ звичайний (*Hedera Helix*) і лікарські форми на його основі використовувалися протягом тривалого часу в народній медицині для лікування та корекції різних захворювань та патологічних станів. У підручниках з медичної ботаніки та фармакогнозії відсутня характеристика даної рослини як лікарської. Плющ не був визнаний офіційною медициною, хоча згадки про нього як про лікарську рослину відомі ще з античної літератури. Але вчені відкривають нові групи БАР, знаходять нові напрямки дії відомих речовин, фармацевтична промисловість розвивається.

На сьогоднішній день аптечні заклади пропонують ряд монокомпонентних та комбінованих лікарських засобів на основі екстракту листя плюща звичайного з доведеною ефективністю.

На фармацевтичному ринку України присутні такі препарати на основі екстракту *Hedera Helix*: Геделікс, Проспан, Гедерин, Гербіон, Пектолван плющ та комбінований – Бронхіпрет в зручних лікарських формах (сиropи, краплі, таблетки). Дані препарати мають приємний смак і до того ж не містять цукор і спирт, що надзвичайно важливо для хворих цукровим діабетом та дітей. Слід зазначити, що серед вищезгаданих лікарських засобів фармацевтичною промисловістю України випускається лише один – Гедерин.

Листки плюща звичайного, з яких виготовляють екстракт, містять три групи біологічно активних речовин: 10% тритерпенових сапонінів, найактивнішим з яких є α -гедерин, тритерпеноїди і флавоноїди, а також дубильні речовини, смоли, каротин, токоферол, органічні кислоти та алкалоїд емітин. Основна діюча речовина – α -гедерин сприяє збільшенню числа вільних β -адренорецепторів на поверхні бронхіальних клітин, стимуляція яких призводить до розслаблення м'язів і відновлення дренажної функції бронхів; активує фермент протеїн А, що відповідає за синтез сурфактанту; сприяє розрідженню мокротиння, звільнення війок і бронхів в цілому від мокротиння.

Сапоніни плюща виявляють також загальнозміцнюючі і тонізуючі властивості, проявляють високу антибактеріальну активність. Гедерин пригнічує ріст *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*. Саме комбінація таких лікувальних ефектів цілющого плюща дозволяє широко застосовувати його в педіатрії.

Препарати з екстрактом плюща можна одночасно застосовувати комплексно з іншими лікарськими засобами, наприклад з антибіотиками, а

також як самостійний засіб для лікування непродуктивного та продуктивного кашлю. Завдяки натуральним компонентам такі ліки безпечні, а за ефективністю не поступаються синтетичним аналогам, оскільки проявляють комплексну дію. Побічна дія при прийомі проявляється дуже рідко, тому застосовувати препарати можна тривалий час, що особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань дихальних шляхів – бронхіальної астми та обструктивних захворювань легень. Слід відмітити, що лікарські засоби плюща безпечні для пацієнтів з захворюваннями шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки). Препарати плюща з муколітичною та відхаркувальною дією добре переносяться, як дорослими, так і дітьми. Їх можна приймати незалежно від прийому їжі.

Провівши аналіз продажу бронхолітичних засобів в аптеках міста Черкаси за останній рік, студенти фармакогностичного гуртка визначили, що продаж лікарських засобів на основі екстракту *Hedera Helix* складає 41 % від бронхолітичних засобів рослинного походження і 25 % від загальної кількості бронхолітичних засобів.

Найчастіше для лікування гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань органів дихання, що супроводжуються утворенням густого та в'язкого бронхіального секрету, а також утрудненням його відхаркування, лікарі призначають препарат Геделікс. Лікарський засіб у вигляді сиропу можна застосовувати дітям до року, у вигляді крапель – від двох років.

Педіатри рекомендують препарат Проспан на основі екстракту *Hedera Helix* для немовлят як бронхолітичний засіб. При симптоматичному лікуванні хронічних запальних захворювань бронхів застосовують сироп Гербіон, що є безпечним для дітей до року.

Серед комбінованих препаратів високою популярністю характеризується препарат Бронхіпрет, який містить екстракти листя плюща та трави чебрецю. Його рекомендовано використовувати у вигляді сиропу дітям від трьох місяців, у вигляді крапель – з 6 років та дорослим для лікування гострих і хронічних захворювань дихальних шляхів. Бронхіпрет за ефективністю не поступається синтетичним секретолітикам, має унікальний ефект інгаляції зсередини та рекомендований при комплексному лікуванні запалення легень (пневмонії).

Отже, розробка лікарських засобів на основі екстракту плюща звичайного у різних лікарських формах і об'ємах випуску може бути перспективним напрямком розвитку вітчизняного виробництва фітопрепаратів, які з точки зору фармацевтичної опіки є досить безпечними та ефективними.

ВИВЧЕННЯ ТИРЕОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДРОКУ КРАСИЛЬНОГО (*Genista tinctoria*)

Орлова В.О., Кравченко В.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Профілактика йододефіциту у всьому світі займає важливе місце серед медико-соціальних завдань. Лікарів і суспільство хвилює вплив нестачі йоду в організмі на розумовий розвиток дитини, особливо, в неонатальному та перинатальному періоді життя, оскільки йод необхідний для синтезу гормонів щитоподібної залози.

На фармацевтичному ринку України використовують йодовмісні лікарські засоби: йодомарин, калій йодид, та ін. Особливої уваги серед дослідників заслуговують фітопрепарати, які зазвичай відрізняються високим ступенем безпечності навіть при тривалому застосуванні.

Метою дослідження стало вивчення тиреотропних властивостей водного екстракту та 30% і 50% настойки дрока красильного за вмістом гормонів трийодтироніну (T_3) та тетраїодтироніну (T_4) в сироватці крові, які визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем. Експерименти проведені на щурах за стандартним методом «зобної» реакції. Скринінг різних лікарських форм дроку красильного проводили в дозах – від 0,5 мл до 2,5 мл.

Аналізуючи отримані результати, в цілому, слідє відзначити переважаючий помірний тиреостатичний ефект водного екстракту та 50% настойки дроку красильного. За дії водного екстракту виявлено зниження рівня гормону T_4 в сироватці крові щурів в усіх досліджуваних дозах: 0,5 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл та 2,5 мл на 40%, 35%, 18%, 14% і 20% відповідно. Позитивно можливо оцінити той факт, що максимальний гальмуючий вплив на щитоподібну залозу в цій серії експериментів встановлено для найменших доз (0,5 мл, 1,0 мл). При подальших дослідженнях доцільно використовувати дозу 0,5 мл. За рівнем гормону T_3 однозначних результатів не отримано, тобто в певних дозах спостерігається як підвищення, так і зниження концентрації гормону. При уведенні 50% настойки дроку красильного спостерігається зниження рівня гормону T_4 в сироватці крові щурів в порівнянні з групою інтактного контролю в усіх досліджуваних дозах. Рівень гормону T_3 в сироватці крові, подібно ефекту водного екстракту, в певних дозах підвищувався.

Таким чином, можливо висновувати про доцільність подальших досліджень рослинних субстанцій, зокрема дроку красильного, з метою створення потенційних лікарських засобів для профілактики йододефіцитних захворювань, пов'язаних з гіпофункцією щитоподібної залози.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

Осолодченко Т. П., Волянський Д. Л., Лук'яненко Т. В., Штикер Л. Г.,
Порт О. В., Пономаренко С. В.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
НАМН України», м. Харків

Сечокам'яна хвороба становить понад третини усіх урологічних захворювань і посідає друге місце в структурі захворюваності на хвороби нирок та сечових шляхів. У більшості (60–70%) хворих на сечокам'яну хворобу перебіг захворювання ускладнюється приєднаною інфекцією, що значно погіршує прогноз. Основою терапії інфекційних ускладнень сечокам'яної хвороби є адекватна антибактеріальна терапія. Раціональне планування антибіотикотерапії передбачає обов'язковий мікробіологічний моніторинг резистентності клінічних ізолятів.

Метою даного дослідження стало визначення спектру мікрофлори у сечі хворих на сечокам'яну хворобу та визначення її чутливості до антибактеріальних засобів.

Досліджено 75 штамів мікроорганізмів, що були виділені із сечі хворих на сечокам'яну хворобу, які знаходились на лікуванні у 18 клінічній лікарні м. Харкова. Забір матеріалу проводився до початку антибактеріальної терапії. Ідентифікація мікроорганізмів здійснювалась на підставі вивчення культуральних, біохімічних та морфологічних властивостей мікроорганізмів та у відповідності з діючими нормативними документами. Виділені мікроорганізми були досліджені на чутливість до антибактеріальних препаратів за диско-дифузійним методом. Статистична обробка отриманих даних проведена із використанням Excel та STATISTICA 6,0.

Із дослідженого матеріалу від хворих на сечокам'яну хворобу були виділені клінічні ізоляти *E. coli* (75,7 %), *P. vulgaris* (7,7 %), *K. pneumonia* (6,3 %), *E. faecalis* (2,9 %), *S. aureus* (2,6 %), *Enterobacter* spp. (1,4 %), *C. albicans* (1,4 %), *C. freundii* (1,1 %), *P. rettgeri* (0,9 %). Асоційована мікрофлора була чутлива до гентаміцину (65,0±0,11 %), суммамеду (56,25±0,17 %), цифрану (65,0±0,11 %), гатифлоксацину (77,5±0,20 %) та фурагіну (68,75±0,14 %).

Виявлення клінічно значущих штамів мікроорганізмів та визначення їх чутливості до антибактеріальних засобів сприяє удосконаленню тактики лікування інфекційних ускладнень сечокам'яної хвороби шляхом можливості проведення цілеспрямованої антибактеріальної терапії.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РЕСПІРАТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СІНДРОМ

Осолодченко Т. П., Литвиненко О. А., Пономаренко С. В.
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
НАМН України», м. Харків

Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів у хворих на метаболічний синдром характеризуються більш тривалим перебігом та схильністю до формування ускладнень.

Метою даного дослідження стало визначення спектру мікрофлори слизової оболонки носоглотки у пацієнтів з метаболічним синдромом, які мали респіраторні порушення.

Обстежено 19 пацієнтів з метаболічним синдромом, у яких за даними спірометрії зареєстровано респіраторні порушення. Матеріалом для дослідження були слиз із зіву і носу та мокротиння. Ідентифікація мікроорганізмів здійснювалась на підставі вивчення культуральних, біохімічних та морфологічних властивостей мікроорганізмів та у відповідності з діючими нормативними документами. Виділені мікроорганізми були досліджені на чутливість до антибактеріальних препаратів за диско-дифузійним методом. Статистична обробка отриманих даних проведена із використанням Excel та STATISTICA 6,0.

У хворих на метаболічний синдром з респіраторними порушеннями найчастіше виділялися наступні ізоляти: *S. aureus* (16,6 %), *S. pyogenes* (12,5 %), *Enterobacter* spp. (8,3 %), *E. coli* (7,2 %), *P. aeruginosa* (2,4 %). Понад 20,0 % штамів *S. aureus* були чутливі до ломефлорксацину, гатіфлорксацину, офлорксацину, 45,0 % – до цефоперазону и азітроміцину, 27,0 % – до амоксиклаву. Понад 45,0 % штамів *S. pyogenes* були чутливі до азітроміцину, офлорксацину, ломефлорксацину, гатіфлорксацину, 12,0 % – до амоксиклаву та цефоперазону. *Enterobacter* spp. були найбільш чутливі до офлорксацину, ломефлорксацину, гатіфлорксацину, слабо чутливі до фосфаміцину та не чутливі до цефалексину, азітроміцину та амоксиклаву. Штами *E. coli* та *P. aeruginosa* найбільш чутливими були до ломефлорксацину та гатіфлорксацину.

Стан мікрофлори слизової оболонки носоглотки у хворих на метаболічний синдром, які мали респіраторні розлади, необхідно враховувати при призначенні антибактеріальних засобів, а мікробіологічне обстеження таких хворих сприятиме удосконаленню антибактеріальної терапії.

ДИНАМІКА РІВНЯ АЛАНІНАМІНОТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ *CYP2E1* У 6-МУ ІНТРОНІ

Остапчук К. В., Годован В.В.

Одеський національний медичний університет, м Одеса

Частота стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при лікуванні хронічного гепатиту С (ХГС) комбінацією пегінтерферону і рибавіріну становить 54-80 %. Одним з позитивних предикативних факторів СВВ є рання (у перші 12 тижнів лікування) відновлення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) сироватки крові.

Мета дослідження – аналіз динаміки нормалізації рівня АлАТ сироватки крові у хворих на ХГС, які проходили лікування за схемою пегінтерферон + рибавірін, залежно від поліморфізму гену *CYP2E1* у 6-му інтроні.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 33 хворих на ХГС віком 22-48 років. Оцінювали динаміку відновлення рівня АлАТ у хворих через 12 та 24 тижнів лікування залежно від поліморфізму гену *CYP2E1* (*CYP2E1**6). Генотипування поліморфної ділянки проводили згідно за методикою Kato et al.(1992). Гомозигот за диким алелем позначали *DD*, гомозигот за мутантним алелем – *CC* та гетерозигот – *CD*.

Результати. Серед обстежених хворих генотип *DD* мали 24 (72,7 %) та генотип *CD* – 9 (27,3 %) пацієнтів. Гомозигот за мутантним алелем (*CC*) не виявили. До лікування серед пацієнтів з генотипом *DD* рівень АлАТ сироватки крові здорових осіб мали 4 (16,7 %) пацієнти, з генотипом *CD* – 4 (44,4 %), $p=0,097$. Через 12 тижнів лікування відновлення рівня АлАТ спостерігалось значно у більшій частині хворих з генотипом *CD* ніж з генотипом *DD* (8, 88,9 %) проти 12 (50,0 %), $p=0,042$. Через 24 тижня у всіх хворих з генотипом *CD* (9, 100,0 %) та у 17 (65,4 %) пацієнтів з генотипом *DD* рівень АлАТ нормалізувався, $p=0,068$.

Висновки. У хворих на ХГС, які проходять лікування за схемою пегінтерферон + рибавірін та мають генотип *CD*, значно швидше відновлюється рівень АлАТ сироватки крові ніж у хворих з генотипом *DD* за геном *CYP2E1* (поліморфізм у 6-му інтроні *CYP2E1**6). Врахування цього факту фармакогенетичної детермінованості дозволить підвищити ефективність і безпеку даної антивірусної фармакотерапії.

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ІДАРУБІЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ НАДХОДЖЕННЯ ДО ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

Павленко Т.О., Кудря М.Я., Мельниківська Н.В.,
Устенко Н.В., Сукова Ю.П.

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

Протипухлинні антибіотики антрациклінового ряду, які широко застосовуються у сучасній медичній практиці, є однією з найефективніших груп препаратів для лікування злоякісних пухлин різної локалізації. Однак лікувальний ефект супроводжується низкою побічних ускладнень: пригніченням гемопоезу, ураженням серця, шлунково-кишкового тракту та легенів. Ідарубіцин гідрохлорид (ІГ) це вдосконалений препарат групи антрациклінових антибіотиків, який є похідним даунорубіцина, для якого характерний більш широкий спектр дії та ефективність. Першим серед усіх представників даної групи ІГ рекомендований як для парентерального, так і для перорального прийому.

Мета. Вивчення характеру токсичної дії ІГ за різних умов надходження до організму експериментальних тварин.

Матеріали і методи.

Експеримент проведено на 40 безпородних білих щурах-самцях масою тіла 200-250 г. Середньосмертельну дозу визначали за умов перорального введення. Місцево-подразнюючу дію та здатність ІГ до шкірної резорбції вивчали згідно з методичними рекомендаціями. ІГ наносили в дозі 0,95 мг/кг – (1/20 LD₅₀). Особливості токсикодинаміки ІГ досліджували за умов субхронічного експерименту з 30 разовим пероральним введенням в дозі 0,1 мг/кг (1/50 LD₅₀). У щурів реєстрували масу тіла в динаміці, коефіцієнти маси внутрішніх органів, досліджували функціональний стан ЦНС та серцево-судинної системи, визначали деякі біохімічні та гематологічні показники. Проведено статистичний аналіз.

Результати. Встановлено, що LD₅₀ ІГ становить 4,35 (3,75÷4,95) мг/кг маси тіла (надзвичайно токсичні сполуки, I клас токсичності). Місцево-подразнююча дія для ІГ не характерна. При дослідженні шкірно-резорбтивної дії спостерігали статистично значуще підвищення коефіцієнтів маси печінки, нирок та надниркових залоз (P<0,05). Виявлені ознаки негативного впливу ІГ на серцево-судинну систему, про що свідчить вірогідне зменшення тривалості інтервалів QRS, QT та RR, та відповідне збільшення показника ЧСС (P<0,05). Зазначені зміни є наслідком виникнення синусової тахікардії, яка є першою ознакою серцевої недостатності. Отримані дані корелюють із підвищенням активності АсАТ у сироватці крові піддо-

слідних тварин у порівнянні із контрольними ($P < 0,05$). Крім того, зафіксовано зниження рівня сечовини, креатиніну у сироватці крові, глікогену у печінці, підвищення концентрації холестерину та зменшення вмісту загальних ліпідів ($P < 0,05$). На цьому фоні зафіксовано збільшення концентрації середньомолекулярних пептидів у сироватці крові ($P < 0,05$), що є одним з показників розвитку метаболічної інтоксикації.

За умов субхронічного перорального надходження ІГ відмічено статистично значуще зростання коефіцієнтів маси сім'яників та підшлункової залози ($P < 0,05$). Вплив ІГ на ЦНС проявлявся пригнічуючим ефектом. На всіх етапах дослідження зафіксовано статистично значущі зміни функціонального стану серцево-судинної системи, зокрема, скорочення тривалості інтервалів P,QT (5 введень), QRS після 15 введень та P_i PQ (30 введень) ($P < 0,05$). Такого роду зміни можуть свідчити про прискорення деполяризації передсердь. Встановлено, що ІГ за таких умов експерименту чинить негативний вплив на гематологічні показники у вигляді лейкоцитозу та зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів ($P < 0,05$) внаслідок прояву цитотоксичних властивостей ІГ щодо клітин основного ряду кровотворення. При цьому у тварин піддослідної групи після 5 та 30 введень відбувалося подовження часу згортання крові ($P < 0,05$), що певною мірою може бути ознакою тромбоцитопенії. З боку біохімічних показників зафіксовано значне зниження активності АлАТ та АсАТ ($P < 0,05$), диспротеїнімію, підвищення рівня глікогену у печінці та СМП у сироватці крові ($P < 0,05$).

Висновки.

ІГ за умов нашкірних аплікацій здатен проникати через непошкоджену шкіру щурів та чинити токсичний вплив на загальну трофіку, функціональний стан серцево-судинної системи та печінки. Для токсикодинаміки ІГ при субхронічному пероральному надходженні характерні кардіо- та гепатотоксичний ефекти.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-БЕНЗІЛІДЕНГІДРАЗИНО-3-МЕТИЛ-7-В-R- ОКСІЕТИЛКСАНТИНІВ

Пахомова О. О., Романенко М. І., Черчесова О. Ю.,
Романенко Г. М., Біленький С. А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Останнім часом велика кількість досліджень з синтезу нових субстанцій направлена на пошук високоактивних та економічно доступних лікарських засобів антиоксидантної дії. Проте, на фармацевтичному ринку країни весь арсенал ліків вказаної активності представлений дорогими імпортними препаратами, активність яких не перевищує загальновідомі еталони порівняння.

З метою створення новітніх вітчизняних лікарських препаратів антиоксидантної дії нами був проведений ціленаправлений синтез неописаних раніше в літературі 8-бензіліденгідразинопхідних 3-метил-7- β -R-оксіетилксантину. В якості вихідної сполуки ми використовували 8-бромо-3-метил-7- β -R-оксіетилксантин. На першій стадії синтезу в результаті недовготривалого кип'ятіння вихідної сполуки з надлишком гідразингідрату в середовищі водного діоксану був отриманий 8-гідразино-3-метил-7- β -R-оксіетилксантин. На другій стадії реакцією гідразиноксантину з альдегідами у водному пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості соляної кислоти протягом 5-10 хвилин були отримані відповідні 8-бензіліденгідразиноксантини.

Будова синтезованих речовин доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Вивчення антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук проводилось *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окислення. Результати досліджень показали, що 8-бензіліденгідразинопхідні 3-метил-7- β -R-оксіетилксантину наближаються або перевищують показники еталонів порівняння (аскорбінова кислота, дибунол).

Виходячи з вищевказаного, можна зробити висновок, що синтезовані сполуки являються новими перспективними лікарськими засобами антиоксидантної дії з високою економічною доступністю.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЧАСТНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Перевозчиков Б.Г., Провоторов В.Я., Дворникова Н.Н.,
Киселёва В.В.

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет

Несмотря на достигнутые успехи в обеспечении санитарно – эпидемиологического благополучия населения страны, вопросы профилактики инфекционных заболеваний продолжают оставаться важной проблемой как отечественного, так и зарубежного здравоохранения. В связи с этим, методические вопросы изучения эпидемиологии и профилактики частных инфекций, имеют существенное значение в практической и теоретической подготовке врачей – эпидемиологов и других специалистов – профилактиков. По мере накопления эпидемиологических наблюдений, новых научных представлений и изменений, происходящих в структуре федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, учебные планы и их содержание за последнее время неоднократно изменялись. Важнейшей особенностью последних лет явилось качественное инновационное обновление педагогической деятельности в связи переходом преподавания эпидемиологии по новым общеобразовательным стандартам.

В сложившейся системе, особенно на додипломном этапе преподавания, роль и значение методических вопросов преподавания эпидемиологии и профилактики частных инфекций постоянно возрастает. Практическое занятие разделено на ряд блоков, каждый из которых завершается оценкой работы студентов.

Первый блок посвящён общим вопросам эпидемиологии и профилактики инфекционного заболевания.

Процесс изучения различных нозологических форм инфекционных заболеваний начинается с рассмотрения вопросов актуальности болезни. При этом последовательно рассматриваются сравнительная заболеваемость, смертность и другие эпидемиологические показатели последних лет как совокупного, так и детского населения в целом по стране и субъекте федерации, где находится учебное заведение. Обучаемые используют при этом данные интернета.

Важным практическим элементом, отрабатываемом на занятии, является обеспечение и изучение студентами нормативных документов страны, регламентирующих вопросы эпидемиологии и профилактики рассматриваемого инфекционного заболевания. В процессе изучения данного вопроса студенты решают ситуационные задачи, обосновывая свои ре-

зультаты основными положениями нормативных документов, результаты которых в последующем оцениваются преподавателем.

Используя сведения нормативных документов, студенты формулируют клинико-эпидемиологическое определение (структурное определение случая заболевания) рассматриваемого инфекционного заболевания и его классификационное положение по МКБ.

Вопросы патогенеза, клинического течения и клинических форм болезни рассматриваются с эпидемиологических позиций, таких, как формы проявления инфекционного заболевания, характер заразительности и сроки заразительности при антропонозных заболеваниях и отношения к хозяину при зоонозах.

В ходе занятия немаловажное значение отводится вопросам диагностики заболевания. В соответствии с последующим профессиональным предназначением выпускников изучаются вопросы: сроки и способы забора материала для исследования, оценка степени риска опасности заражения персонала, участвующего в заборе и проведении лабораторных и инструментальных исследований, оценка результатов.

Завершается блок общих изучаемых вопросов рассмотрением эпидемиологической, социальной и экономической значимости инфекционного заболевания.

Второй блок вопросов начинается с изучения характера эпидемического процесса нозологической формы: студенты оформляют схемы его развития и определяют практическую значимость полученной схемы. При этом выявляется связь данного вопроса с формами проявления и сроками заразительности источника инфекции и отдельными положениями понятия эпидемического очага.

В соответствие с трудами В.Д. Белякова и Б.Л. Черкасского, последовательно разбираются на популяционном уровне факторы эпидемического процесса: биологический (паразитизм, гетерогенность, устойчивость популяции во внешней среде и другие эпидемиологические характеристики популяции возбудителей; гетерогенность популяции хозяина, рассматриваемой с позиций рисков заражения и развития заболевания), социальный (элементы санитарного благоустройства, социальной активности и социального развития) и природный (биотические и абиотические элементы внешней среды). При изучении понятий факторов эпидемического процесса определяется причинность эпидемического процесса и практическая значимость каждой характеристики фактора в системе профилактики и борьбы с инфекционным заболеванием.

Используя основные положения учения Л.В. Громашевского, изучаются элементы классической эпидемиологической триады, являющиеся предпосылками для возникновения и поддержания эпидемического процесса: источник возбудителя инфекционного заболевания и его категории;

механизм, пути и факторы передачи и восприимчивость организма, резистентность и её структурно-морфологические образования и систему иммунитета.

Изучение вопросов проявлений эпидемического процесса осуществляется с позиций последующего их практического использования в системе эпидемиологического надзора и проведения методов эпидемиологической диагностики. Дифференциацией и анализом рассматриваемых вопросов должно явиться построение предварительных гипотез о факторах риска развития эпидемического процесса.

Важнейшим элементом всей системы профилактики инфекционной заболеваемости является эпидемиологический надзор. Студенты, с учётом данных нормативных документов и выданной ситуационной задачей о санитарно – эпидемиологической обстановке, получают задание составить и оформить в виде плана программу эпидемиологического надзора по изучаемой инфекции. Результаты работы публично обсуждаются на занятии и оцениваются преподавателем.

Третий блок вопросов включает в себя вопросы профилактики болезни и мероприятий, проводимых в эпидемическом очаге. Работа в этом направлении производится с помощью нормативных документов, регламентирующих профилактику инфекционных заболеваний.

Вопросы профилактики рассматриваются дифференцированно: мероприятия, проводимые для нейтрализации источников инфекции; мероприятия, проводимые в отношении контактных лиц, мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи; мероприятия, изменяющие восприимчивость организма людей. Отдельно при большинстве антропонозных заболеваний отрабатываются вопросы иммунопрофилактики в соответствии с действующим национальным календарём прививок.

Разбор мероприятий, осуществляемых в эпидемических очагах, начинается с обсуждения характера и вида режимно-ограничительных мероприятий и показаний к госпитализации больных как взрослых, так и детского населения. Студенты заполняют бланки экстренного извещения. В дальнейшем обсуждаются вопросы эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания и оформляется соответствующая документ – карта, выписка больных и диспансерное наблюдение за реконвалесцентами, организация и проведение дезинфекционно-дезинсекционно-дератизационных мероприятий, иммунопрофилактики и экстренной профилактики.

Таким образом, применяемая методика преподавания, как нам кажется, отвечает современным требованиям, предъявляемым к образовательному процессу изучения эпидемиологии.

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДИСЦИПЛІН ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

Пімінов О.Ф., Якущенко В.А., Шульга Л.І., Губченко Т.Д.
Національний фармацевтичний університет

Специфіка повсякденної роботи фахівця фармації включає в себе багато спілкування з людьми хворими, похилого віку, вагітними і такими іншими категоріями відвідувачів, що занепокоєні станом свого здоров'я, тому нервуються, ставлять багато запитань відносно якості та ефективності призначених ліків, їх прийому, зберіганню тощо. Професійним обов'язком провізора та фармацевта є надання консультативної допомоги стосовно раціонального з позиції біофармації і хронофармакології застосування призначених лікарських препаратів. Вони мають надати вичерпану інформацію відносно фармакологічної дії, раціонального прийому та можливої побічної дії ОТС препаратів, а також споживчих характеристик інших товарів аптечного асортименту.

Враховуючи напружений щоденний робочий графік спеціалістів фармації основною можливістю отримання нових знань з медико-біологічних дисциплін – це курси підвищення кваліфікації, тому співробітники нашої кафедри загальної фармації та безпеки ліків приділяють особливу увагу даним питанням під час навчання.

На сьогодні кафедрою підготовані і проводяться дев'ять циклів тематичного удосконалення та два передатестаційних цикли, до програм яких введено значний обсяг (30-40% їх змісту) клінічної фармакології та безпеки ліків. Виходячи з потреб слухачів лекції, семінарські та практичні заняття побудовані таким чином, що весь матеріал висвітлюється з елементами фармацевтичної опіки. Крім того, з метою поширення світогляду та підвищення професіоналізму фахівців фармації наші викладачі активно впроваджують в систему післядипломної освіти такі нові напрямки, як фармакогенетика, нанотехнологія і наномедицина, розглядаються питання генної інженерії в медицині та технології ліків, акцентують увагу на сучасні аспекти гомеопатії та гомотоксикології, гірудотерапії, апітерапії, застосування дієтичних добавок, тощо.

Таким чином, кафедра технології та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ враховує особливості викладання медико-біологічних дисциплін для спеціалістів фармації за перспективою виховання високопрофесійного фахівця.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНИХ ЗОРОВИХ НЕЙРОНІВ

Попова І.Ю., Степаненко І.В., Бондар Т.С., Лихачова Т.А.
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ»,
м. Київ

Робота присвячена оцінці ефективності методу реабілітації хворих з порушеннями обробки зорової інформації вищого порядку.

Обстежено 35 хворих з ураженням тім'яно-потиличних відділів кори головного мозку: у 19 – внаслідок судинних захворювань, у 16 – в результаті важкої ЧМТ. Проводилось клінічне обстеження з оцінкою їх функціональних можливостей по індексу активності в балах, нейроофтальмологічне обстеження, МРТ головного мозку, КЕЕГ. В комплексі лікування 23 хворих (1 група) використовувалась розроблена нами методика трансорбітального електрофорезу галантаміну, на курс – 10 процедур. 12 хворих (2 група) отримували цей препарат у вигляді ін'єкцій – по 5 мг 1 раз на день на протязі 10 днів. Всім хворим лікування проводилось на фоні базової терапії судинорозширюючими препаратами, ноотропами, антиоксидантами.

У всіх обстежених за даними МРТ головного мозку виявлені білатеральні ураження тім'яно-потиличних областей. При неврологічному обстеженні порушень рухів та чутливості не виявлено. При нейроофтальмологічному обстеженні виявлені порушення зорової орієнтації в просторі – агнозія навколишнього середовища, яка проявлялась в невпізнанні знайомих осіб, труднощами в оцінці дистанції. Функція очорухових нервів, поля зору були збережені. При КЕЕГ виявлена дисфункція дієнцефально-стовбурових структур, судомної готовності мозку не було. У хворих 1 групи після курсу лікування виявлене значне покращення орієнтації в просторі, в 2 групі вірогідних змін не відмічено.

Розроблена методика трансорбітального електрофорезу галантаміну полегшує проведення імпульсів в тім'яно-потиличних ділянках мозку за рахунок створення депо препарату саме в уражених зонах, що активно стимулює діяльність центральних зорових нейронів. Покращення орієнтації в просторі сприяє підвищенню рівня соціальної адаптації хворих.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ПОЛІНЕЙРОПАТІЮ

Попова І.Ю., Степаненко І.В., Бондар Т.С., Лихачова Т.А.
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ»,
м. Київ

З метою вдосконалення підходів до лікування хворих з діабетичною полінейропатією (ДП) обстежено 80 хворих. Проводився їх клінічний огляд, функціональні можливості оцінювались по індексу активності (ІА) в балах, результати лікування – по темпу відновлення неврологічної симптоматики (λ). З метою виявлення ступеня тяжкості ДП та оцінки ефективності лікування до і після курсу призначалась також ЕНМГ. В комплекс лікування 48 хворих (1 група) була включена методика електрофорезу Діаліпону (меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти, Фармак) по поздовжній методиці на область найбільш уражених нервів кінцівок. На курс 10 процедур. 32 хворих (2 група) отримували Діаліпон Турбо 50 мл (600 мг) внутрішньовенно на протязі 10 днів. В подальшому, протягом 1,5 місяців всім хворим призначався Діаліпон в таблетках по 300 мг двічі на день. В обох групах також призначались антихолінестеразні, судинні, ноотропні, полівітамінні препарати та біостимулятори.

У 55 хворих за даними ЕНМГ виявлена ДП помірного ступеня тяжкості, у 25 – легкого. Клінічними проявами ДП були відчуття болі, печіння, оніміння, парестезій у кінцівках. Після лікування ІА в 1 групі збільшився на 15 балів, в 2-й – на 6. При ЕНМГ показники швидкості проведення нервового імпульсу по основних нервах кінцівок були вірогідно більшими у осіб 1 групи. В цій же групі і темпи відновлення (λ) були вищими, ніж в 2 групі).

Запроваджений метод електрофорезу Діаліпону по поздовжній методиці значно ефективніше покращує ендоневральний кровоток, який при цукровому діабеті знижений в результаті відкладання глюкози на матричних протеїнах кровоносних судин, тобто зменшує ендоневральну ішемію. Це відбувається в результаті створення депо альфа-ліпоєвої кислоти безпосередньо в зонах ураження, а, також, синергізму дії препарату та гальванічного струму. Розроблений підхід суттєво підвищує ефективність лікування хворих з ДП.

СИНТЕЗ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ- И 1,3-ДИМЕТИЛ-8-R-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОНА

Прийменко А.О.¹, Пругло Е.С.², Самура И.Б.², Васильев Д. А.²,
Казунин М.С.², Кандыбей К.И.², Гнатов Н.И.², Прийменко Б.А.²

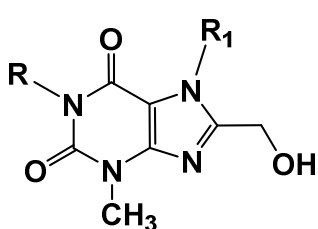
КП «Фармация», г. Запорожье¹
Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье²

В медицинской практике широко используются природные и синтетические препараты производные пуриндиона-2,6, которые проявляют широкий спектр биологической активности (диуретическая, противовоспалительная, нейротропная, спазмолитическая и др.)

Учитывая вышесказанное, поиск биологически активных веществ среди производных пуриндиона-2,6 является актуальным и перспективным.

Целью данной работы является поиск соединений, обладающих гипополипидемической активностью в ряду производных 3-метил- и 1,3-диметил-8-R-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона.

Получены производные пуриндиона-2,6 (I-IV) общей формулы.



I: R = H; R₁ = H₃N⁺(CH₂)₃N(CH₃)₂; R₂ = CH₂OH

II: R = H; R₁ = H₃N⁺(CH₂)₂N(CH₃)₂; R₂ = CH₂OH

III: R = CH₃; R₁ = H₃N⁺C(CH₂OH)₃; R₂ = CH₂OH

IV: R = H; R₁ = (CH₂)₂CH(CH₃)₂;

R₂ = S(CH₂)₂CONH₂C₄H₈O

Экспериментальную гиперлипидемию проводили на модели Vosufzai-Siddigi.

Установлено, что соединения I-IV проявляют триглицеридемическую активность, которая превышает эталон сравнения (аторвастатин).

Строение производных 3-метил- и 1,3-диметил-8-R-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона (I-IV) подтверждено современными физико-химическими методами анализа (ИК-, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия).

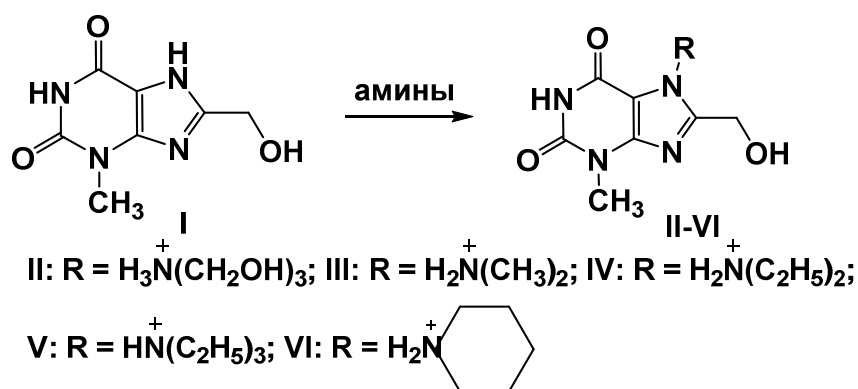
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 8-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-3-МЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОНА

Прийменко А.О.¹, Самура И.Б.², Васильев Д. А.², Казунин М.С.²,
Кандыбей К.И.², Гнатов Н.И.², Прийменко Б.А.²

КП «Фармация», г. Запорожье¹
Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье²

Производные пурина и пуриндиона-2,6 обладают широким спектром биологической активности и с успехом применяются в медицинской практике для лечения различных заболеваний.

С целью поиска биологически активных соединений с противовоспалительной активностью в ряду производных 3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона (II-VI), нами проведено прогнозирование биологической активности с помощью программы PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances) *in silico*, которое предсказывает, что соединения II-VI могут обладать противовоспалительной активностью. Соединения II-VI получены взаимодействием I в водной, водно-спиртовой среде с аминами по нижеприведенной схеме (рис. 1).



Соединения II-VI проявляют противовоспалительную активность и превышают эталон сравнения (диклофенак натрия). Наибольшую активность проявляет соединение VI, которое уменьшает количество корчей на 50,3 %, IV – (30,6%), II – (23,8%), V – (19,2%), III – (1,3%).

Строение II-VI подтверждено данными физико-химических методов исследования. Поиск противовоспалительных средств в ряду производных пуриндиона-2,6 продолжается.

ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОДЕРМИ СВИНІ З ЛЕЦИТИНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗМОДЕЛЬОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ПРОСТАТИТІ З ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Равлів Ю.А., Хорош В.Я, Цимбалюк А.В.
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль

За останніми даними ВООЗ на хронічний простатит (ХП) хворіє 23% пацієнтів у віці від 20 до 30 років, 31% від 30 до 40 років, і 45-52% старше 40 років. Актуальною проблемою залишається пошук ефективних лікарських засобів для лікування даного захворювання.

Метою нашої роботи було встановити морфологічні зміни в передміхуровій залозі при експериментальному токсичному ураженні після використання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині з лецитином. Змодельований патологічний процес ХП з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) проводився на самцях білих щурів. Введення препарату проводили у вигляді крохмального розчину на 21 день усім тваринам з розрахунку 0,5 г на 1 кг маси тіла щура.

Морфологічні зміни в експериментально змодельованих процесах ХП із ДГПЗ з використанням таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині з лецитином спостерігали на 1 і 2 тижднів. На 7 добу експерименту спостерігали менш виражені патологічні ознаки деструкції органів. На 14 добу від початку дослідження структурні зміни в передміхуровій залозі мали менш виражений характер порівняно із щурами, яким не проводили введення таблеток. При використанні таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині з лецитином при корекції токсичного чинника на перебіг ХП з ДГПЗ відмічено значний протекторний ефект щодо структури компонентів простати досліджуваних тварин. Отже даний препарат сприяє поліпшенню морфо-функціонального стану простати при використанні таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині з лецитином.

ЛІКУВАННЯ КАНДИДАМІКОЗІВ ІНАКТИВОВАНИМИ КЛІТИНАМИ ГРИБІВ КАНДИДА

Рибалкін М. В., Філімонова Н. І., Стрілець О. П., Стрельников Л. С.
Національний фармацевтичний університет
Кафедра біотехнології

Ключові слова: кандидамікоз; антигени; вакцина; імунітет; терапія

Кандидоз – хвороба, яка викликається дріжджеподібними грибами роду *Candida*. Слід відмітити, що в останні роки відмічається втрата чутливості грибів роду *Candida* до протигрибкових засобів. У зв'язку з цим необхідні пошуки нових методів лікування кандидозів. У багатьох країнах світу активно ведуться розробки вакцини для профілактики та лікування кандидозної інфекції. Необхідно зазначити, що в Україні на сьогодні не випускається та не зареєстровано жодної вакцини проти кандидозу. Тому розробка подібної вакцини є актуальним питанням сучасної медицини та фармації.

Метою даної роботи дослідження терапевтичної дії окремо суспензії інактивованих клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*.

Терапевтичний ефект інактивованих клітин грибів *C. albicans* у дозі 4 млн.кл./мл та клітин грибів *C. tropicalis* окремо у дозі 5 млн.кл./мл проводили на здорових білих мишах двохмісячного віку масою 18 – 22 г по 6 тварин у контрольних та дослідних групах. Тварин заражали внутрішньочеревно суспензію грибів *C. albicans* у кількості 20 млн.кл./мл та *C. tropicalis* у кількості 60 млн.кл./мл. Через 5 днів мишам внутрішньом'язово вводили інактивовані клітини грибів *Candida* у об'ємі по 0,2 мл. Через 14 днів повторно цю процедуру. Тваринам у контрольній групі вводили стерильний ізотонічний 0,9 % розчин натрію хлориду. Після чого через 14 діб проводили огляд тварин та визначали результати.

За результатами досліджень встановлено, що окремо одержані інактивованні клітини грибів *C. albicans* забезпечують терапевтичний ефект у 100 % тварин при внутрішньом'язевому введенні у об'ємі 0,2 мл у концентрації 4 млн/мл та *C. tropicalis* забезпечують терапевтичний ефект у 84 % тварин при внутрішньом'язевому введенні у об'ємі 0,2 мл у концентрації 5 млн/мл. Тварини у контрольній групі тяжко хворіли.

Таким чином можна зробити висновок, що дані інактивованні клітини грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* активують захисні механізми організму.

СИНТЕЗ, ПРОТИМІКРОБНІ ТА ПРОТИГРИБКОВІ ВЛАСТИВОСТІ 8-БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНОКСАНТИНІВ

Романенко М.І., Євсєєва Л.В., Матвійчук О.П.,
Камишний О.М., Поліщук Н.М., Мамедлі Жале
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Незважаючи на наявність великого арсеналу засобів протимікробної та протигрибкової дії – більше 20 класів антимікробних препаратів, серед яких зареєстровано більше 200 антибіотиків, інфекційні захворювання продовжують залишатися актуальними для усіх вікових категорій. У зв'язку з цим проблема пошуку нових сполук, що мають протимікробну та протигрибкову активність, є актуальною. Відбувається це внаслідок ряду причин – високої токсичності лікарських засобів, необхідності розширення спектру протимікробної дії, цільового пошуку засобів, активних відносно певних мікроорганізмів. Але головною причиною продовжує залишатися резистентність мікробів до антибіотиків, що зростає з кожним роком.

Відомо, що похідні ксантину відносяться до 4 класу токсичності, тобто є мало- або нетоксичними, а їх протимікробні та протигрибкові властивості вивчені недостатньо, тому нами було поставлено за мету дослідження зазначених видів активності серед похідних 8-бензиліденгідразиноксантинів.

Вихідні 7-бензил-8-гідразиноксантини були отримані реакцією 7-бензил-8-бромоксантинів з надлишком гідразингідрату в середовищі водного діоксану. Для подальшої структурної модифікації молекули ксантину нами вивчені реакції 8-гідразиноксантину з різноманітними карбонільвмісними сполуками.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-електроскопій. Чистота отриманих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Результати дослідження показали, що 8-бензиліденгідразиноксантини проявляють значну бактерицидну та фунгіцидну активність по відношенню до таких штамів як *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, а деякі сполуки перевищують показники еталонів порівняння (ампіцилін, фарингосепт та ністатин).

СИНТЕЗ, АНАЛГЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ АНЕЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ

Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Назаренко М.В.,
Пахомова О.О., Шарапова Т.А., Корнієнко В.І., Самура Б.А.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Біль є одним з найпоширеніших симптомів і однією з найбільш частих причин звернення людей за медичною допомогою. Тому не дивно, що анальгетики являють собою одну з найбільш використовуваних категорій ліків. Почуття болю є результуючою реципрокних відносин між ноцицептивною і антиноцицептивною системами. Основне завдання ноцицептивної системи – проведення і порівневий аналіз больової інформації, а антиноцицептивної системи – здійснення низхідного інгібіторного церебрального контролю над проведенням больової імпульсації. В даний час розроблено широкий ряд знеболювальних засобів, серед яких і пуринові похідні. Пурини, як і опіати, представляють природну антиноцицептивну систему. Це обумовлює кращу переносимість препаратів, їх велику терапевтичну широту, а також відсутність токсичності продуктів їх метаболізму. Виходячи з вищесказаного, можна зробити висновок, що пошук анальгетиків серед похідних пуринів є перспективним і актуальним.

Оксазоліноксантини отримані реакцією 8-бромоксантинів з відповідними оксиранами в присутності надлишку третинних аліфатичних амінів. Оксазоло-таїмідазоксантини синтезовані циклізацією 7-ацилметил-8-бромоксантинів, а похідні імідазоксантинів були синтезовані взаємодією 7- β -хлороетил-8-бромоксантинів з первинними ароматичними амінами.

Будова отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії.

Гостра токсичність вивчалась за методом Кербера. За показниками гострої токсичності синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності. Анальгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на моделі «оцтових корчів», а протизапальна дія – на моделі гострого асептичного набряку. В якості еталонів порівняння використовували диклофенак натрію та анальгін. Аналіз отриманих даних показав, що синтезовані сполуки за показниками знеболюючої та протизапальної дії не поступаються, а іноді перевищують еталони порівняння.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ТА ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

Ромашенко В.В.

Черкаський медичний коледж, м. Черкаси

Імунодефіцитні стани – первинні комплекси симптомів, які виникають при неможливості протистояти чужорідній антигенній агресії.

Питання імунітету досліджували: Я. В. Горіна – фармакологічну дію зірчатки середньої, А.П. Єфремов, В.Ф. Корсун, А.Д. Турова вивчали імуностимулюючу дію іван-чаю, Н.М.Камова – арніку гірську, Г.В. Крамаренко, М.Л. Люта, Л.Ф. Чолий, А. Е. Олійник займались дослідженням ісландського моху як перспективної лікарської сировини для підвищення імунітету, В.К. Арсен'єв, І.І. Брехман проводили дослідження женьшеню та інші.

Корекція імунодефіцитних станів за допомогою лікарських рослин та фітопрепаратів залишається актуальною і в сьогоденному урбанізованому світі.

Перевага рослинних ліків перед синтетичними полягає в тому, що вони є малотоксичними і при тривалому використанні не дають суттєвих побічних явищ, а їх хімічний склад аналогічний до хімічного складу людського організму.

Імунокорегуючу дію мають деякі класи природних сполук: каротиноїди, токофероли, водорозчинні вітаміни, лектини, екдистероїди, лігнани, сапоніни, фенологікозиди, дубильні речовини, полісахариди і препарати на їх основі: «Імунал», «Ехінал», «Імунофіт», «Імуно-тон», «Вітокан», «Ісла-мінт», «Імунофлам», «Сапарал», настойки женьшеню, лимоннику, аралії, заманихи та екстракти левзеї сафлоровидної, родіоли, елеутерокока, та інші.

На заняттях гуртка фармакогнозії викладачами разом з студентами була проаналізована сучасна література з питань корекції імунітету лікарськими рослинами та фітопрепаратами. Пропонуємо короткі висновки щодо сучасних поглядів в питанні фармацевтичної опіки імунодефіцитів:

1. При порушенні диференціювання стовбурових кровотворних клітин використовувати адаптогени в комбінації з соками зірчатки середньої, квітами нагідок, листям кропиви, буряком, настоєм чаги та іван-чаю.

2. При порушенні синтезу комплементу – фітотерапія препаратами арніки, базиліка, женьшеню, алтеї, чебрецю, естрагону.

3. При зменшенні синтезу інтерферону – препарати арніки, алое, астрагалу, ісландського моху, каланхое, мати-й-мачухи, подорожника, квасолі.

4. При порушенні синтезу лізоциму – стимулятори системи лізоцим – ефірні олії гвоздики, коріандру, лаванди, ялиці, розмарину; рослини, які містять лізоцим – соки цибулі, часнику, буряка.

5. При порушенні біоцидності фагоцитів – адаптогени: джерела кремнійорганічних кислот – спориш, конюшина червона, медунка, пирій, реп'яшок, хвощ, сухоцвіт; джерела цинку – препарати анісу, арніки, барбарису, бузини чорної, споришу, коренів женьшеню, імбиру, стовпчиків з приймочками кукурудзи, листя лавра, квітів коров'яка, листя меліси, смородини чорної, шавлії, смоківниці; джерела лектинів – стовпчики з приймочками кукурудзи, іван-чай, шавлія, меліса, м'ята, чага, омела; поліфенольні комплекси звіробою, меліси, ялівцю, фіалки, череди, чистотілу.

6. При порушенні лімфопоезу – листя берези, спориш, заманиха, родіола, кропива дводомна, мирта, шавлія, золотушник.

7. При недостатній функції В-лімфоцитів – препарати ісландського моху, вівса, череди, елеутерококу, солодки, шоломниці байкальської.

Незважаючи на бурхливий розвиток прогресивних технологій та зростання кількості нових, досить ефективних, синтетичних лікарських препаратів, лікарські рослини й надалі залишаються одним з основних джерел одержання лікувальних й профілактичних засобів при захворюванні різних систем людського організму, зокрема, імунної системи.

ОЩЕЛАЧИВАЮЩАЯ И СПАЗМОЛИТИЧЕСКАЯ ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЧЕЧНЫХ КОЛИК ПО РАСЧЕТУ БИОРИТМОВ

¹Россихин В.В., ²Яковенко М.Г., ²Корниенко Е.М., ²Кривицкая И.А.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,

г. Харьков

В основу расчетов вероятных дней почечной колики положены математические таблицы Н.А. Агаджаняна – Л.А. Котельника (1986) для околomesячных биоритмов, наиболее адекватно зарекомендовавших себя в прикладных проблемах для экстремальных прогнозов биотехнических систем.

Мы наблюдали 643 пациента: с уролитиазом – 532 человека (82,7%), с кристаллурическими диатезом – 111 (17,3%). Исследовано совпадение дня почечной колики с расчетом биоритмов по концепции Л.А. Котельника (1981)

Установлено, что при уролитиазе совпадение дней почечных колик с нулевыми фазами тех или иных биоритмов наблюдалось у 483 пациентов (90,8±1,3%). Этот же показатель у пациентов с мочекислым диатезом составлял 88±3% (98 человек). Достоверной разницы биоритмических совпадений в группах больных уролитиазом и кристаллурическим диатезом не выявлено ($p > 0,5$). Необходимо указать, что процент совпадений и в той и в другой группе пациентов достаточно высок – 90,8% и 88%.

При анализе достоверно определяется высокое совпадение «нулевых» фаз физического и эмоционального биоритмов с днями почечных колик – в среднем по выборке 75,3±1,8%. Учитывая, что в биологический цикл организма (БЦО) – 248,7 суток – совпадение Ф1-Ф2 наблюдается 6 раз, то, принимая накануне расчетных дней спазмолитики (но-шпа, уролесан, канефрон), ощелачивающие (Блемарен) и соблюдая соответствующий двигательный, питьевой и диетический режим, возможно целенаправленно проводить профилактику приступов почечной колики.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛ-7- β -ФЕНОКСІЕТИЛ-8-N- ЗАМІЩЕНИХ АМІНОКСАНТИНУ

Самура Б.А., Корнієнко В.І., Романенко М.І.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Харківська державна зооветеринарна академія
Запорізький державний медичний університет

Важливою проблемою сучасної фармацевтичної науки є створення безпечних та високоефективних лікарських засобів. Пошук нових фармакологічних речовин є важливим завданням експериментальної фармакології. У зв'язку з цим актуальним є вивчення фармакологічних властивостей вперше синтезованих сполук в ряду похідних 3-метил-7- β -феноксіетил-8-N-заміщених аміноксантину.

Метою роботи було встановлення залежності фармакологічної активності від її хімічної структури в ряду вперше синтезованих похідних 3-метил-7- β -феноксіетил-8-N-заміщених аміноксантину для обґрунтування доцільності використання субстанцій фармакологічно активних речовин для створення на їх основі ефективних та безпечних лікарських засобів.

Прогнозування біологічної активності масиву хімічних сполук нами проведено за допомогою сучасної версії комп'ютерної програми PASS. Результати комп'ютерного прогнозу фармакологічної активності вважали позитивними, якщо прогнозована вірогідність її наявності активності у речовини P_a була $K > 0,5$.

Аналіз результатів дослідження гострої токсичності похідних 3-метил-7- β -феноксіетил-8-N-заміщених аміноксантину (спол. 1-11) показав, що LD_{50} їх заходилося в межах від 320 мг/кг до 1100 мг/кг. За класифікацією К.К.Сидорова (при внутрішньочеревному введенні) 9 сполук можна віднести до малотоксичних органічних речовин IV класу токсичності і 2 сполуки до V класу практично не токсичних речовин.

Виражений синергізм до дії барбітуратів виявила сполука 8, яка в дозі 37,5 мг/кг, збільшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну на 85,3%. Заміна у 8-му положенні *n*-гексиламінового радикалу (спол. 8) на піролідиновий (спол. 7), (4'-бензил)піперидиновий (спол. 6) циклогексиламіновий (спол. 9) замісники призводить до зменшення депримууючої дії. Сполуки 10 і 11 проявили помірний пробуджуючий ефект але уступають аналептичній дії кофеїну-бензоату натрію.

Антигіпоксичний ефект виявила сполука 8–3-метил-7- β -феноксіетил-8-N-*n*-гексиламіноксантин, збільшувала тривалість життя щурів в закритій камері на 60%. Заміна у 8-му положенні гексиламінового (спол. 8) радикалу на піролідиновий (спол. 7, (4'-бензил)-піперидиновий (спол. 6),

метил-N-бензиламіновий (спол. 5) і аліламіновий (спол. 3) фрагменти призводить до зменшення антигіпоксичного ефекту.

Виражену анальгетичну активність проявила сполука 5–7- β -феноксіетил-8-N-бензилметил-3-метилксантину), яка у щурів зменшувала кількість оцтових корчів на 43,8%. Заміна у 8-му положенні молекули 7- β -феноксіетил-8-N-заміщених 3-метилксантину бензилметильного радикалу (спол. 5) на бензиламіновий (спол. 4), β -диметиламіноетильний (спол. 10), циклогексильний (спол. 9) замісники призводило до зменшення знеболюючої активності.

Помірну анальгетичну активність проявили сполуки 1, 2, 6 та 7. Ці речовини зменшували кількість оцтових корчів у щурів на 21,2 – 25,7%. Введення в 8-ме положення молекули 7- β -феноксіетил-8-N-заміщених 3-метилксантину гексильного (спол. 8) і амільного (спол. 10) радикалів призводить до втрати анальгетичної активності. Найменшу знеболюючу дію було виявлено у 7- β -феноксі-етил-8-N-заміщених 3-метилксантину (спол. 10), яка у дозі 50 мг/кг викликала тенденцію до зменшення кількості оцтових «судом» на 5,5%. Знеболюючу активність сполуки 5 можна порівняти з ефектом диклофенаку.

Протизапальну активність виявила сполука 5 (7- β -феноксі-етил-8-N-бензилметил-3-метилксантин), яка викликала зменшення розвитку експериментального набряку лапки у щурів на 46,1%. Серед даних речовин виявлена ефективна протизапальна сполука 4, яка у дозі 50 мг/кг викликала пригнічення розвитку флогогенного набряку на 37,5%. Заміщення у 8-му положенні молекули 7- β -феноксіетил-8-N-заміщених 3-метилксантину метил-N-бензил-амінового (спол. 5) радикалу на бензиламіновий (спол. 4), аліламіновий (спол. 3), циклогексиламіновий (спол. 9), β -диметил-аміноетил-аміновий (спол. 10), β -діетиламіноетиламіновий (спол. 1) фрагменти призводить до зменшення протизапальної дії.

Встановлено, що сполуки 1, 2, 3-6 і 10 у щурів викликають збільшення об'єму виділеної сечі за 4 години в інтервалі від 59,8% до 197,4%. Виражену діуретичну активність проявила сполука 5–3-метил-7- β -феноксіетил-8-N-метил-N-бензиламіноксантин, яка в дозі 28,1 мг/кг збільшує водний діурез на 197,4%. Заміщення у 8-му положенні молекули ксантинного біциклу N-аліламінового (спол. 5) радикалу на N-(β -діетил-аміно)етиламіновий (спол. 1), N-бензил-аміновий (спол. 4), N-(4'-бензил)піперидиновий (спол. 6) і N-аліл-аміновий (спол. 3) призводить до зменшення діуретичної активності.

Таким чином, серед досліджених речовин найбільший діуретичний ефект проявила сполука 5, яка була відібрана дослідження специфічної діуретичної активності.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ VE-КАДГЕРИН У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕГРЕССИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Самура Б.Б.

Запорожский государственный медицинский университет

Целью настоящего исследования явилось выявить прогностическую значимость циркулирующего VE-кадгерина в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов с полной или частичной регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии.

Материалы и методы. В исследование были включены 112 пациентов с полной или частичной регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии, период наблюдения составил 3 года. Забор плазмы крови производился для определения уровня циркулирующего VE-кадгерина с помощью иммуносорбентного метода.

Результаты. Было зафиксировано 203 сердечно-сосудистых события у 45 пациентов (40,2%): 25 смертей, 73 кардиальных аритмий, 12 ишемических событий, 2 инсульта, 30 случаев хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами. Медиана циркулирующего VE-кадгерина у пациентов без сердечно-сосудистых событий составила 0,44 нг/мл (95% доверительный интервал [ДИ] – 0,33-0,64 нг/мл), у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями – 1,42 нг/мл (95% ДИ = 0,87-0,162 нг/мл) ($p < 0,001$). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что циркулирующий VE-кадгерин является независимым прогностическим фактором возникновения сердечно-сосудистых событий (коэффициент регрессии 1,09; 95 ДИ = 1,01-1,11; $p = 0,001$) на протяжении 3 лет. В то же время наличие сахарного диабета, гипертензии, ожирения, гипертрофии левого желудочка не показали прогностической значимости.

Вывод: среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией повышение циркулирующего VE-кадгерина ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых событий на протяжении 3 лет.

ПРЕПАРАТЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Сариан Е.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

Системность проявлений и тяжесть течения псориаза, устойчивость к традиционной терапии обуславливают актуальность изучения патогенеза и совершенствования методов, направленных на подавление пролиферации и нормализацию нарушений дифференцировки эпителиоцитов, устранение воспалительного процесса. У больных псориазом чаще чем в общей популяции встречаются сопутствующие сердечнососудистые заболевания. В последние годы в качестве фактора повреждения сосудистого эндотелия, раннего атеросклероза и риска развития кардиальной патологии рассматривается повышение в крови уровня серосодержащей аминокислоты гомоцистеин. Проведенные нами исследования установили увеличение в сыворотке крови содержания гомоцистеина в 3,1-3,2 раза у больных по сравнению с лицами контрольной группы. Уровень гомоцистеина увеличивался максимально (в 6,0-6,3 раза) при тяжелой степени дерматоза и частых рецидивах, наличии артериальной гипертензии. Легкая степень гипергомоцистеинемии (10,6-26,7 мкмоль/л) выявлена у 34,4%, умеренная степень (31,2-59,7 мкмоль/л) – у 64,3% больных, тяжелая степень (более 100 мкмоль/л) – у 3,1% больных. Расстройства метаболизма гомоцистеина могут происходить вследствие большого количества в эпидермисе клеток, которые делятся и расходуют много метильных групп.

Гипергомоцистеинемия поддается фармакологической коррекции с помощью витаминов группы В, но вопрос о том, способствует ли это профилактике сосудистых катастроф, нуждается в дальнейшем изучении. Пациентам с умеренной и тяжелой гипергомоцистеинемией, при наличии факторов риска сердечнососудистых заболеваний (чрезмерный вес, гиподинамия, курение и т.п.) на фоне базисной терапии назначали фолацин (фолиевая кислота 5 мг) в комплексе с витаминами В₆ и В₁₂. Эффективность терапии оценивалась по клиническому состоянию больных, динамике концентрации гомоцистеина. В результате лечения у 85% больных наблюдался регресс кожного процесса, у 93% – нормализация уровня гомоцистеина.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Сидельник В.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

Проявлением поликлональной В-клеточной активации при красной волчанке можно считать наличие у больных антител к фосфолипидам. В последние годы возрос интерес к проблеме В-клеточной активации, что объясняется ассоциацией синтеза антикардиолипидных антител (аКЛ) с развитием своеобразного симптомокомплекса – антифосфолипидного синдрома (АФС), включающего рецидивирующие тромбозы, обычное невынашивание беременности, тромбоцитопению, а также другие неврологические, сердечнососудистые, кожные нарушения. Вторичный АФС установлен у 27,4% больных хронической красной волчанкой. В зависимости от клинических признаков и уровня аКЛ выделены классификационные формы: определенный – у 9,8 %, вероятный – у 13,7% и сомнительный – у 3,9% больных. Тромбоз глубоких и поверхностных вен голени оказался наиболее частым клиническим проявлением АФС (64,3% случаев).

Дифференцированный подход к назначению некоторых средств комплексной терапии определялся наличием АФС, который не только усложнял течение дерматоза, но и усиливал нарушения в различных звеньях патогенеза хронической красной волчанки. Больным с признаками АФС целесообразно рекомендовать гидроксихлорохин, учитывая не только иммуносупрессивное, но и гиполипидемическое, антитромботическое действие, в отличие от хингамина. Из препаратов, имеющих гемореологические свойства, пациентам назначали антиагреганты (дипиридамол, при наличии АФС – ацетилсалициловую кислоту или тиклопидин). Эти препараты оказывают антитромботическое действие. Важной особенностью действия тиклопидина является способность угнетать синтез эндотелиальными клетками фактора Виллебранда и не нарушать продукцию простагличина, измененную у больных волчанкой.

Использование дифференцированного подхода к назначению аминохинолиновых и антиагрегантных препаратов больным хронической красной волчанкой и АФС позволило улучшить клиническое течение, уменьшить содержание антител к ДНК и аКЛ.

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ ВКЛЮЧЕННЯ АНТИГЕНІВ В ЛІПОСОМИ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Смілянська М.В., Кашпур Н.В., Перемот С.Д., Волянський А.Ю.
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», Харків

На сьогодні ліпосомальні форми ліків зайняли певну нішу в клінічній практиці. На ринок вже введені ліпосомальний амфотерицин В (TLC) для лікування системних мікозів, протипухлинні ліпосомальні препарати: даунорубіцин (Vestar), доксорубіцин (TLC – Dox 99), цисплатин (TLC). Завершальні стадії клінічних випробувань проходять такі препарати, як ліпосомальні вакцини проти меланоми, протидіабетичний комплекс інсулін – ліпосоми, противірусні нуклеозиди для лікування СНІДу, серія ліпосомальних бронхолітичних препаратів та ін. Але необхідно вдосконалювати технологію отримання ліпосомальних препаратів, домагатися більшої стабільності готових лікарських форм, здешевлювати виробництво.

Успіх ліпосомальних вакцин і зростаючий інтерес до їх удосконалення можна віднести до ряду ключових переваг у порівнянні з іншими системами доставки антигенів і посилення імунної відповіді. Найголовнішою перевагою ліпосом є їх безпечність і добра переносимість. Оскільки ліпосоми часто складаються з ліпідів, які зустрічаються в природі в клітинних мембранах, таких як фосфотидилхолін та холестерин, вони легко розщеплюються в організмі. Ліпідні компоненти і методи отримання везикулярних препаратів мають бути пристосовані для досягнення конкретних бажаних фізико-хімічних властивостей ліпосом. Гідрофільні молекули можуть бути інкапсульовані у водному внутрішньому просторі або кон'юговані з поверхнею мембрани, тоді як гідрофобні сполуки можуть бути інтеркальовані в ліпідний бішар. Ця пластичність дозволяє антигенам всіх типів, у тому числі пептидам, білкам, вуглеводам, нуклеїновим кислотам і невеликим молекулам гаптенів бути включеними в ліпосомні композиції з відповідними змінами властивостей молекули для пристосування розміру антигену та заряду.

Метою нашого дослідження є визначення ступеню включення антигенів в ліпосоми експериментальних антигрипозних вакцинних препаратів за допомогою біоаналізатора Agilent 2100, отримання даних про молекулярну масу білкових фрагментів, їх концентрацію та відсотковий вміст у досліджуваному зразку.

Ліпосоми одержували методом випарювання ліпідів на вакуумному ротаційному випарювачі (Vakuum-Rotation, Німеччина) з наступним суспендуванням антигенів в фізіологічному розчині і озвучуванням на дис-

пергаторі УЗДН-А (Росія). Експериментальні зразки отримали на основі антигенного складу комерційних вакцин Ваксигрип та Інфлювак.

Аналіз експериментальних ліпосомальних антигрипозних вакцинних препаратів демонструє включення 70 % білків в ліпосоми, які мають позитивний заряд. За допомогою електрофорезного розділення білкового складу вакцини Ваксигрип було встановлено, що основними складовими є білки з молекулярною вагою 48,9 кДа та 51,4 кДа, вміст яких дорівнює 365,1 мкг/мл. Після озвучування 30 % білків не були включені до ліпосом і залишилися у розчині у кількості 83,4 мкг/мл і 14,9 мкг/мл, відповідно. Основними компонентами вакцини Інфлювак є білки з молекулярною вагою 46,0 кДа та 49,0 кДа, вміст яких становить 250,2 мкг/мл. Після озвучування у розчині залишилося 52,6 мкг/мл і 21,2 мкг/мл білків, відповідно. При використанні ліпосом з негативним зарядом відбувається включення 95 % білків. Тобто, після озвучування при використанні вакцини Ваксигрип у розчині залишилося 18,3 мкг/мл і при використанні вакцини Інфлювак – 12,5 мкг/мл. Отримані результати підтверджують дані літератури щодо істотного збільшення відсотка включення лікарських препаратів у ліпосоми з негативний зарядом.

Біоаналізатор Agilent 2100 є дуже зручним інструментом при проведенні робіт з вивчення білкового складу вакцинних препаратів, в тому числі і ліпосомальних. На відміну від спектрофотометричного методу, який є багатостадійним та тривалим за часом проведення, він дозволяє швидко і з досить високодозвільною здатністю розділяти білки, а також автоматично проводить аналіз отриманих даних, фіксуючи наявність всіх білків аналізованого зразку, визначаючи при цьому їх розмір і концентрацію. До того ж, програма дозволяє порівнювати електрофореграми шляхом накладення, автоматичним розрахунком розміру і концентрації білків. Все це дає підставу стверджувати, що біоаналізатор Agilent 2100 значною мірою полегшує і прискорює аналіз отриманих даних і має використовуватися у дослідках білкового складу різноманітних препаратів.

ЦЕРАКСОН В РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ ЗЧМТ

Степаненко І. В., Попова І.Ю., Бондар Т.С., Лихачова Т.А.
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ», м. Київ

Важливе місце в реабілітації хворих із ЗЧМТ займає пошук лікарських засобів, які здатні до інгібіції каскадних механізмів руйнування нейронів, що запускаються в зоні ішемічного ураження мозку при ЧМТ, а також прискорюють відновлення когнітивних та психоемоційних порушень, сприяють нормалізації обмінних процесів та зменшенню проявів оксидативного стресу. Для лікування таких хворих застосовуються поліпептидні та ноотропні препарати, які впливають на метаболізм та інтегративні функції мозку. Призначення препаратів з декількома механізмами дії дозволяє зменшити кількість побічних ефектів фармакотерапії та вартість лікування, отже є економічно вигідним. У цьому контексті становило інтерес вивчення можливостей і ефективності застосування в комплексі відновного лікування хворих, які перенесли ЗЧМТ, відносно нового препарату Цераксон, що не так давно з'явився на фармакологічному ринку України. Цей препарат являється представником нового покоління ноотропів, дія якого відбувається на більш високому рівні регуляції судинних і нейрорегуляторних процесів, ніж у досі відомих препаратів (пірацетам та ін.). Цераксон являється церебропротектором, ноотропом, має тканиноспецифічну дію на кору головного мозку, стимулює процес розумової діяльності, не визиваючи надмірного активуючого впливу, знижує токсичність нейротропних речовин, прискорює відновлення функції після стресорних впливів, сприяє активації репараційних процесів в ЦНС, покращує здібність до навчання та когнітивні функції хворих. Препарат Цераксон посилює активність холінергічної системи, покращує синаптичну передачу, підвищує ефективність енергетичного метаболізму мозкової кори, покращує внутрішньоклітинний синтез білка, регулює перекисне окислення ліпідів, знижує утворення вільних радикалів, регулює рівень дофаміну та серотоніну, зменшує дисбаланс між тормозними та збуджуючими амінокислотами, відновлює біоелектричну активність клітин мозку. Внаслідок цього препарат знижує депресивні прояви, покращує когнітивні функції, концентрацію уваги, зміцнює короткочасну пам'ять, сприяє формуванню нових асоціативних зв'язків.

З метою оцінки ефективності Цераксону обстежено 110 хворих, віком від 20 до 57 років, 85 чоловіків, 25 жінок, в ранньому періоді перенесеної ЗЧМТ різного ступеня важкості (легкого та середнього), в клінічній картині яких виявлялись когнітивні та депресивні порушення. Усі хворі були поділені на дві групи. І групу склали 58 хворих, в комплекс лікування яких включався Цераксон по 1,0 г., 10 ін'єкцій внутрішньовенно.

II групу склали 52 особи, тотожні за статтю, віком, важкістю ЧМТ, яким вводився пірацетам по 5 мл внутрішньовенно. Всі хворі отримували також вазоактивні антихолінергічні, антигіпоксанти, антиоксидантні препарати, біостимулятори, вітаміни групи В. У всіх пацієнтів оцінювався клініко-неврологічний стан та використовувались психодіагностичні методи дослідження в динаміці лікування (таблиці Шульте, шкали Бека й Гамільтона, Спілбергера-Ханіна, коротка шкала оцінки психічного стану MMSE). З метою кількісної характеристики клінічної симптоматики хворих і оцінки ефективності реабілітації застосовано індекс активності (ІА), порівняльна оцінка ефективності використаних методів лікування проводилась за допомогою оцінки темпів функціонального відновлення (λ).

Аналіз результатів проведеного лікування показав, що у хворих I групи спостерігався більш виражений регрес неврологічної симптоматики. Клінічно значимі покращення відзначено на фоні застосування Цераксону – у 68% хворих I групи, тоді як в II групі цей показник склав 32%. Крім того, в I групі спостерігалось більш виражене підвищення загального рівня активності, поліпшення пам'яті, уваги, зниження депресії, однак повного регресу симптомів захворювання не відмічалось, що обумовлює повторення курсів лікування. В II групі відновлення неврологічної і психологічної симптоматики відбувалось значно повільніше, що вимагало більш тривалого курсу лікування. Таким чином, застосування Цераксону в лікуванні хворих з ЗЧМТ попереджує розвиток стійких когнітивних і психоемоційних порушень та стійкої неврологічної симптоматики у віддаленому періоді після ЗЧМТ в більшій мірі, ніж застосування традиційних нейропротекторних препаратів (пірацетаму), а проведення повторних курсів лікування може призвести до їх повного регресу.

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПІДТРИМКИ ІІ ФАЗИ ОВАРІО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Стречень Н.С., Стречень С.Б.
Національний медичний університет, м. Одеса

Безпліддя є однією з актуальних проблем як сучасної демографії, так і медичної галузі, що обумовлене комплексом порушень. Розповсюдженість безпліддя доволі значна (10-15 %) і, на жаль, має тенденцію до збільшення в розвинутих країнах світу. На рубежі ХХ і ХХІ віків проблема безплідних браків почала змінюватись на краще за рахунок розробки та втілення в медичну акушерсько-гінекологічну практику методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Існує багато видів ДРТ, проте найбільш дієвим є метод екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). В сучасних умовах позитивним результатом враховується 35-40 %. Тому, підвищення результативності ДРТ є доволі актуальним медичним і соціальним питанням.

Однією з основних проблем сучасної репродуктології є невдачі та відсутність імплантації при пересадці ембріона гарної якості в маткову порожнину. Провідну роль в цих негативних процесах займає рецептивність ендометрію (його здатність забезпечити необхідні етапи імплантації – орієнтацію бластоцисти в порожнині матки, адгезію на поверхні ендометрію, інвазію в маткову порожнину). Суттєву роль в невдачах ДРТ грає проблема наявності «тонкого» ендометрію. Тому вивчення патогенезу і підвищення ймовірності імплантації є головним шляхом подальшого розвитку та втілення ДРТ.

Метою нашої роботи було вивчення дії лікарських засобів, які містять екзогенний аналог гормону жовтого тіла – прогестерон, на покращення секреторної трансформації ендометрію, на результати ЕКЗ в цілому. Вивчались клініко-фармакологічні особливості застосування лютеїну, кринону, утрожестану з дня трансвагінальної пункції до аналізу на хоріонічний гонадотропін, при умові позитивного тесту – проводилось подальше вивчення ефективності та безпеки лікарських засобів.

Основні фармакодинамічні параметри зазначених лікарських засобів забезпечують утворення нормального рецептивного ендометрію, переходу слизової оболонки матки з проліферативної до секреторної фази, сприяють умовам розвитку заплідненої яйцеклітини, зменшують скоротливість та збудливість гладеньком'язового шару матки, попереджують підвищенню тонуусу матки, сприяють більш ефективній імплантації. Препарати мають деякі фармакокінетичні особливості. Препарат лютеїну застосовується од-

ночасно у двох формах (сублінгвальна і вагінальна), що забезпечує утримання першого етапу печінкового метаболізму і більш гарній трансформації ендометрію; вагінальні таблетки сухі, що дозволяє після їх застосування одразу міняти положення тіла з горизонтального у вертикальне. Утрожестан застосовувався раніше; в сучасних умовах пероральне введення препарату часто супроводжується запамороченням, гіпотензією, сінкопальними станами; після вагінального застосування необхідне знаходження в горизонтальному положенні протягом 40 хвилин. Кринон теж потребує тривалого (протягом 40 хвилин) знаходження жінки в горизонтальному положенні; внаслідок особливих допоміжних речовин після вагінального введення в окремих випадках відмічаються різнокольорові виділення, що обмежують клінічне застосування; відзначаються також значні місцеві побічні реакції.

Проаналізувавши критерії ефективності (більш повна секреторна трансформація при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні), критерії безпеки (переносимість препаратів, наявність та виразність побічних ефектів), показники ціна – якість, ми дійшли висновків, що найбільш оптимальним і комплаєнтним в сучасних умовах підтримки другої фази оваріо-менструального циклу в програмах ЕКЗ є застосування препарату – лютеїну. Лікарський засіб рекомендується вводити двічі на добу (добова доза 400 мг), вранці та ввечері – по 2 таблетки під язик (100 мг) і по 2 таблетки вагінально (100 мг). Додатково, для підвищення ефективності підтримуючої гормональної терапії, розробляється напрямок комплексного застосування аргінінмістких сполук з метою імунокорекції, стимулювання фактору росту, покращення мікроциркуляції ендометрію.

3D-QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ АНАЛЬГЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Кленіна О.В., Огурцов В. В., Чабан Т.І.,
Голос І. Я.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Важливим аспектом оптимізації пошуку нових лікарських субстанцій є розробка нових оригінальних економічно вигідних методів синтезу, встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією, що складає теоретичний фундамент для розвитку цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних речовин.

Метою даної роботи було проведення QSAR аналізу для ряду 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених похідних N-фенілантранілової кислоти та їх метилових естерів, для яких попередньо було проведено *in vivo* скринінг анальгетичної активності на моделі оцтовокислих корчів у мишей. При цьому було встановлено, що анальгетичний ефект досліджуваних сполук змінюється від низького (в межах 8,3-27,8 %) до суттєво вираженого (41,7-50,0 %).

Оптимізацію структур досліджуваних речовин здійснювали напівемпіричним методом AM1, використовуючи програмний пакет HyperChem 7.5. Величини молекулярних 3D дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-DRAGON. QSAR-моделі було одержано методом множинної лінійної регресії з використанням програми BuiltQSAR. Одержані двопараметричні 3D QSAR моделі містять величини RDF та WHIM дескрипторів та характеризуються високою статистичною якістю і прогнозуючою здатністю:

$$\text{Analgetic. \%} = - 4.644 \text{ RDF110p} - 1743.531 \text{ G1e} + 312.127 \quad (1)$$

($n = 16$; $R = 0.890$; $s = 6.981$; $F = 24.815$; $p < 0.0001$; $Q^2 = 0.727$);

$$\text{Analgetic. \%} = - 5.160 \text{ RDF110v} - 1753.182 \text{ G1e} + 313.695 \quad (2)$$

($n = 16$; $R = 0.882$; $s = 7.206$; $F = 22.885$; $p = 0.0001$; $Q^2 = 0.712$).

Аналіз одержаних рівнянь регресії дозволив встановити, що анальгетична активність сполук зростає при зменшенні величини WHIM спрямованого індексу 1-ої компоненти симетрії, зваженого за електронегативністю, а також виявив обмеження щодо величин сферичних об'ємів молекул, що не повинні перевищувати 11,0 Å.

ОБГРУНТОВАНІСТЬ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРОКІНЕТИКІВ У ДІТЕЙ З ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЯКА ПОЄДНУЄТЬСЯ З ПАТОЛОГІЄЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Томків З.В.

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Протягом останніх років спостерігається тенденція до зростання поширеності та захворюваності на патологію органів травлення серед дитячого населення. Часто патологія гастродуоденальної ділянки у дітей супроводжуються змінами інших органів травної системи, зокрема зі сторони підшлункової залози. Не останню роль в цьому відіграє порушення моторно-евакуаторної функції дванадцятипалої кишки та синдром дуоденостазу, внаслідок якого підвищується тиск в просвіті ДПК. Останній в свою чергу погіршує умови відтоку з протоки підшлункової залози та підвищує ризик виникнення дуодено-панкреатичного рефлюксу.

Тому метою нашої роботи було вивчити ефективність призначення прокінетика домперидону (Брюліуму лінгватабс) для корекції моторно-евакуаторної функції у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, що поєднується з функціональними змінами підшлункової залози.

Під спостереженням знаходилось 49 дітей віком від 8 до 17 років (середній вік 14,31) з хронічними захворюваннями гастродуоденальної ділянки: 20 дітей з хронічним гастродуоденітом, 14 – з ерозивним гастродуоденітом і 15 – з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. Всі діти мали супутні зміни зі сторони підшлункової залози. Залучення у патологічний процес підшлункової залози було підтверджено за допомогою ультразвукового дослідження, підвищених рівнів амілази та ліпази крові, а також діастази сечі.

Щодо контамінації *H. pylori*, то її наявність була підтверджена у 34 (69,39%) дітей.

Аналіз клінічної картини показав, що провідним синдромом був больовий, який спостерігався в 47 (95,92%) дітей. Локалізація болю залежала від основного захворювання, проте для майже половини пацієнтів характерними були болючість в проекції підшлункової залози. У значної частини пацієнтів спостерігалися прояви диспептичного синдрому – в 33 випадках нудота (67,35%), в 12 (24,49%) – блювота, 8 (16,33%) – метеоризм, 12 (24,49%) – відрижка повітрям та кислим, 7 (14,29%) – швидке насичення та відчуття переповненого шлунку, які обумовлені порушенням моторно-евакуаторної функції ШКТ. В 43 (87,76%) пацієнтів був знижений апетит.

При проведенні фіброезофагогастродуоденоскопії з інтрагастральною рН-метрією в 34 (69,39%) дітей було виявлено гастрозофагальний

рефлюкс і в 41 (83,67%) дуоденогастральний, які в 32 (65,31%) дітей поєднувалися.

Всі діти, в залежності від отриманої терапії були поділені на дві групи. В I групу (n=23) увійшли пацієнти, яким в комплексі з базовою терапією призначали прокінетик домперидон (Брюліум лінгватабс). Критерієм включення до першої групи була обов'язкова наявність гастроезофагального і/та дуоденогастрального рефлюксів. В другу – діти (n=26), які отримували лише базисну терапію, що включала дієтотерапію, антисекреторні препарати, обволікаючі середники, спазмолітики та за потреби антихелікобактерну терапію. За віком і статтю групи були однорідними. В обох групах переважали хлопчики (52,17% – в I групі, і відповідно – 53,85% в II групі).

Призначення препарату Брюліум лінгватабс в комплексній терапії забезпечило прискорення клінічної динаміки. У пацієнтів I групи, в порівнянні з II групою, на 2-3 дні швидше зменшувалась нудота та відрижка, відчуття переповненого шлунку та явища метеоризму, зникала блювота і покращувався апетит. Побічних дій та алергічних реакцій серед дітей, що отримували в доповненні до основної терапії Брюліум лінгватабс не помічено. Тому дітям, які мають хронічні гастродуоденальні захворювання та супутні зміни зі сторони підшлункової залози, і в яких виявляють порушення моторно-евакуаторної функції комплексну терапію слід доповнити призначенням прокінетика Брюліум лінгватабс.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДУМОВ ВИБОРУ ПЕРОРАЛЬНИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Тригубчак О.В.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль

Згідно дотримування міжнародних рекомендацій оптимальним варіантом фармакотерапії цукрового діабету II типу передбачається використанням пероральних гіпоглікемічних препаратів 5 фармакологічних груп: бігуаніди (метформін); похідні сульфонілсечовини (ацетогексамід, хлорпропамід, глібенкламід, гліклазид, гліпізид, глімепірид, толазамід, толбутамід); меглітиніди (репаглінід, натеглінід); інгібітори α -глюкозидази (акарбоза, міглітол) та сенсизатори – тіазолідиндіони (троглітазон, розиглітазон). Ще декілька груп (аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), інгібітори дипептидази-4 (DPP-4) і транспортера натрій-глюкози-2 (SGLT-2) нещодавно з'явилися у клінічній практиці або проходять клінічні випробування. На пізніх стадіях розробки знаходяться гемігліптин, прогнозується збільшення частки ринку нових лікарських засобів – Nesina (алогліптин) і Tradjenta (лінагліптин). Переважна більшість цих препаратів (за винятком ексанотиду) поки що недоступні у вітчизняній медичній практиці. У той же час препарати, що сповільнюють всмоктування вуглеводів, згідно з результатами проведених клінічних досліджень, мають низьку й часто недостатню цукрознижувальну активність, у зв'язку з чим їх усе рідше рекомендують до застосування як антидіабетичні засоби. При виборі препарату перевага надається не за цукрознижувальною активністю, а за механізмом дії та впливом на супутні стани, серцево-судинну захворюваність та смертність. Гіпоглікемізати за механізмом дії можна розподілити на два напрямки: препарати, що зменшують інсулінорезистентність і підвищують периферичну утилізацію глюкози (бігуаніди, тіазолідиндіони); препарати, що підвищують секрецію інсуліну (похідні сульфосечовини, глініди).

Введення формулярної системи в Україні передбачає слідування стандартам якості надання медичної допомоги. Важливою складовою при цьому є забезпечення якісної допомоги хворим цукрового діабету II типу, враховуючи терапевтичні та економічні показники терапії, відшкодування вартості лікування.

СИНТЕЗ НОВИХ N³ ЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

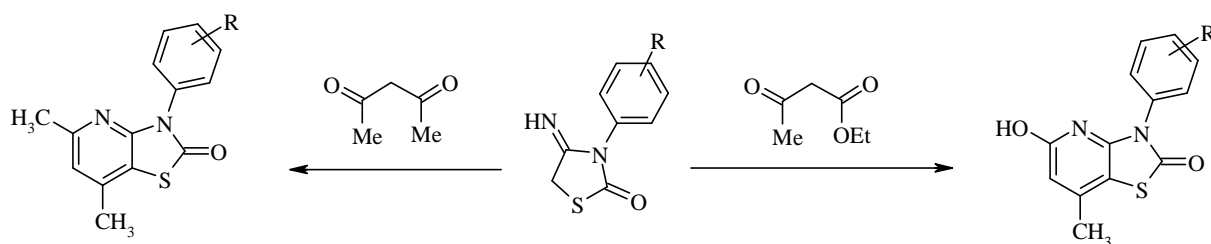
Труфін Я.О., Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г.,
Кленіна О.В., Леб'як М.М.

Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, м. Львів

Серед низки нітрогеновмісних гетероциклічних сполук піридини завдяки широкому спектру біологічної дії своїх численних похідних мають дуже важливе значення. Не менш цікавими залишаються і похідні тiazолідину. Тому синтез тiazолідинів, анельованих з піридиновим циклом, є цікавим і актуальним для раціонального дизайну біологічно активних сполук.

Для розширення комбінаторної бібліотеки N³ заміщених похідних тiazоло[4,5-*b*]піридин-2-ону – потенційних біологічно активних речовин, як вихідні сполуки були використані вперше отримані нами 3-арил-4-іміно-тiazолідин-2-они. Синтетичний потенціал зазначених сполук дозволяє їм за рахунок своїх N,C-бінуклеофільних властивостей вступати в реакцію [3+3]-циклоконденсації з діелектрофільними реагентами, зокрема, ацетоцтовим ефіром та ацетилацетоном з утворенням відповідних 3-арил-тiazоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Для досягнення поставленої мети реакцію проводили у різних розчинниках у присутності основних каталізаторів (амінів, безводних солей ацетатної кислоти, піридину, алканоліатів лужних металів) при нагріванні і на холоді. Дослідами встановлено, що оптимальним середовищем для добування 3-арил-тiazоло[4,5-*b*]піридин-2-онів є проведення реакції у середовищі етанолу в присутності натрій етилату при перемішуванні реакційної суміші протягом трьох-чотирьох діб за кімнатної температури. Синтезовані сполуки – це білі або кремові кристалічні речовини, розчинні у ДМФА, ДМСО, розчинах лугів; нерозчинні у воді та інших органічних розчинниках.



Структура усіх синтезованих речовин підтверджена за допомогою ПМР-спектроскопії.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВАРТОСТІ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

Фурса Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Онкологічні хворі в багатьох країнах світу лікуються за державні чи страхові кошти, якщо в країні існує система соціального страхування, що дозволяє пацієнту у випадку захворювання лікуватись за рахунок страхового фонду. В Україні, враховуючи те, що державного фінансування бракує, пацієнти здебільшого лікуються за власні кошти. Лікарські засоби (ЛЗ), які застосовуються у хіміотерапії (ХТ) недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ), є надзвичайно високовартісними. В якості джерела цін були використані дані бази «Моріон» щодо закупівельних цін на ЛЗ для лікування НДКРЛ. На першому етапі економічного дослідження вартості проведення ХТ нами була розрахована (станом на 01.09.2013 р.) та проаналізована вартість схем ХТ основного переліку (4 схеми ХТ), затверджених МОЗ України від 17.09.2007 р. № 554. Встановлено, що при лікуванні хворих на НДКРЛ найменша вартість серед основних схем ХТ є схема з застосуванням ЛЗ Циклофосфамід ($400 \text{ мг/м}^2 - 1 \text{ день}$) + Доксорубіцин ($40 \text{ мг/м}^2 - 1 \text{ день}$) + Цисплатин ($40 \text{ мг/м}^2 - 1 \text{ день}$) (схема 1), а найбільша вартість спостерігалась при застосуванні ЛЗІ фосфамід ($1500 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5 \text{ дні}$) + Етопозид ($100 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5 \text{ дні}$) + Карбоплатин ($350 \text{ мг/м}^2 - 1 \text{ день}$) (схема 2). Так вартість курсу ХТ схеми 1.1 становила 3720,82 грн. (465,51 дол. США), а схеми 1.4. мала значення 24162,34 грн. (3022,94 дол. США). Для проведення порівняльної вартості схем ХТ хворих на НДКРЛ нами була розрахована вартість зазначених схем ХТ станом на 13.04.2014 р. Встановлено, що вартість схеми 1.1 становила 6260,56 грн., а схеми 1.4. мала значення 40655,00 грн. Отже, можна констатувати, що вартість ХТ з 2013 р. по 2014 р збільшилась у середньому на 57%. Це пояснюється девальвацією гривні та введенням податку на додану вартість (ПДВ) на ЛЗ у розмірі 7%. Підвищення вартості ЛЗ, які використовуються у схемах ХТ на НДКРЛ, може призвести до додаткових фінансових витрат при лікуванні раку легенів, що при відсутності медичного страхування та системи реімбурсації в Україні буде мати негативні наслідки для онкологічних хворих при високому рівні захворюваності на НДКРЛ.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА «БІОГАЯ ПРОДЕНТИС» В КОРЕКЦІЇ СТАНУ МІКРОЕКОЛОГІЇ РОТОГЛОТКИ У ДІТЕЙ

Цодікова О.А., Бринцова С.С., Лапіна І.Г., О.П. Крищенко
Харківська медична академія післядипломної освіти,
м.Харків

В амбулаторно-поліклінічних умовах обстежено 41 дитину віком 4-8 років з рецидивуючими респіраторними інфекціями (РРІ): синуситом, тонзилітом в стані ремісії. З метою підвищення імунного захисту та корекції стану мікроекології (МЕ) ротоглотки пацієнтам основної групи (26 дітей) призначали пробіотик БіоГая Продентіс (комбінація штамів *L. Reuteri-protectisi L. reuteriprodentis*). Група порівняння (15 дітей) не одержувала зазначений препарат на етапі реабілітації.

Після прийому БіоГая Продентіс зменшилась в 2-3 рази кількість дітей з обкладеним язиком, запахом з рота, зубним нальотом. Зареєстровано 3 пацієнта із зникненням ознак *glossitis desquamativa* («географічний язик»). Динаміка стану МЕ в основній групі характеризувалася зменшенням частоти та інтенсивністю висівання *S. Pyogenes*, *S. Pneumoniae*, *S. aureus* і *Candida* (в групі порівняння змін не встановлено). Нормалізація цитобіофізичних показників букального епітелію (БЕ) спостерігалася у 92,3 % пацієнтів основної групи (в групі порівняння – у 53,3 %). В основній групі встановлено зміни морфології БЕ: зменшення в 2-3 рази кількості зруйнованих ядер, крупних вакуолей, лімфоцитів. Порівняльний аналіз динаміки середніх показників *sIgA* у слині в групах нагляду не виявив вірогідність змін ($p > 0,05$). Втім динаміка вмісту *sIgA* в основній групі мала певні закономірності: високі показники зменшилися, а низькі – навпаки збільшилися, що підтверджує м'який імуномодельючий ефект пробіотика.

Висновки: пробіотик БіоГая Продентіс володіє м'якою імуномодельючою та протизапальною дією, сприяє відновленню колонізаційної резистентності організму і може бути рекомендованим для застосування в комплексі реабілітаційних заходів у дітей з РРІ.

ОБГРУНТУВАННЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ З ПИТАНЬ ПРОФІЛАКТИКИ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ

Цодікова О.А., Гарбар К.Б., Крилова О.Б., Рязанцева Н.М.
Харківська медична академія післядипломної освіти
м.Харків

Провідне місце у структурі нервово-психічних захворювань займають пограничні психічні розлади – невротичні та особисті. Невротичні розлади (НР), у тому числі їх донозологічні форми, серед дітей шкільного віку діагностуються недостатньо. Головною причиною формування НР є психотравмуючі переживання. Діти страждають від несприятливої сімейної атмосфери (систематичні конфлікти, нервово-психічне або ж соціальне неблагополуччя батьків), впливу соціально-економічних факторів (незадовільні матеріально-побутові умови, фінансові проблеми, зайнятість батьків, складний характер міжособистих відносин), а також особливої психологічної атмосфери, що складається в учбових закладах (високий рівень домагань в учбовій і міжособовій сферах, нестача вільного часу, розмаїття стресових ситуацій, великий потік інформації, емоціональна напруженість). Це обгрунтовує необхідність фахової підготовки лікарів первинної ланки – педіатрів, загальної практики (сімейних лікарів), які по завершенні медичної реформи будуть проводити профілактичні заходи, зокрема диспансеризацію дітей високого ризику виникнення психосоматичних розладів та загострення хронічних соматичних захворювань, а також координувати та залучати до сумісної роботи психологів і психотерапевтів. Лікарям первинної ланки вкрай необхідні теоретичні знання щодо методології проведення психодіагностичного скринінгу при щорічній диспансеризації школярів, а також методики корекції емоціональних психологічних порушень та заниженої самооцінки за допомогою різних психологічних тренінгів – психологічної підготовки особистості до переживання стресів та розвитку здібностей дитини пристосуватися (адаптуватися) до різних обставин у житті. Важливо практично підготувати сімейних лікарів з умінь проводити корекцію відносин у сім'ї та школі на підставі роз'яснювальних бесід, а при необхідності – із залученням психотерапевтів (сімейна та особисто орієнтована корекція).

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЛЕЙКОЗИ В УКРАЇНІ

Цурікова О. В., Панфілова Г.Л., Ігнатенко М. О.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У системі фармацевтичного забезпечення хворих на злоякісні новоутворення пацієнти з діагнозом лейкоз займають особливе місце. Це пов'язане, перш за все, з тяжкістю протікання патологічного процесу, наявністю широкого спектру ускладнень під час проведення хіміотерапії (ХТ) та високим рівням смертності хворих, особливо у дитячому віці. Враховуюче зазначене, забезпечення надання ефективної медико-фармацевтичної допомоги хворим на лейкози має важливе соціально-економічне значення. Хворі на гемобластози взагалі та на лейкози зокрема, в Україні забезпечуються протипухлинними препаратами (ПП) централізовано з 1992 р., тобто з моменту впровадження загальнодержавної цільової програми (ЗДЦП) «Онкологія». Як свідчать дані спеціальної літератури, з кожним роком державою виділяється все більше коштів на закупівлю ПП. При цьому, рівень задоволення потреби хворих на лейкози в ефективних та доступних ПП залишається на низькому рівні. Зазначене, вказує на нераціональний характер розподілу ресурсів, що потребує негайного рішення. Тому метою наших досліджень стало порівняння частот призначень ПП за даними аналізу історій хвороб та тендерних закупівель ПП за ЗДЦП «Онкологія». У дослідженнях використовувався найпоширеніші методи клініко-економічного аналізу споживанням ЛЗ, а саме частотний аналіз та інтегрований ABC/VEN аналіз. Були проаналізовані листи лікарських призначень 114 історій хворою пацієнтів з діагнозом гострий лейкоз (І група – 69 чол.) та хронічний лімфоїдний лейкоз (ІІ група – 45 чол.). Вікіпіровка історій хвороб здійснювалась у спеціалізованих закладах охорони здоров'я Донецької, Івано-Франківської, Полтавської, Вінницької областей. Об'єктом аналізу стали схеми ХТ, що використовувалися лікарями під час проведення лікування хворих на лейкози протягом 2010-2013 рр.. Крім цього, були проаналізовані дані тендерних закупівель ПП, що здійснювались протягом 2010-2013 рр. за ЗДЦП «Онкологія». За результатами досліджень встановлено, що лікарями призначались 9 найменувань ПП за міжнародною непатентованою назвою. Це такі найменування препаратів, як циклофосфамід, метотрексат, меркаптопурин, тіогуанін, цитарабін, вінкристин, етопозид, доксорубіцин, даунорубіцин). Всі зазначені ПП представлені у складі діючого в Україні клінічного протоколу, затвердженого за спеціальністю «Гематологія» (наказ МОЗ України від 30.07.2010 р. №647). За результатами структурного аналізу нами були сформовані трійки-препаратів лідерів за кількістю лікарських призначень У І та ІІ групі

хворих на першій позиції був представлений цитарабін (33,3% та 35,1% від загального значення призначень ПП по кожній групі хворих відповідно). Другу позицію у I групі хворих зайняли два препарату, а саме меркаптопурин та вінкристин (по 30 лікарських призначень або 12,5% кожний відповідно). У хворих на хронічний лімфоїдний лейкоз другу позицію за кількістю призначень зайняли препарати вінкристину (12,5%). На третій позиції у хворих на гострі лейкози були представлені препарати циклофосфаміду (8,75%), а у пацієнтів з хронічним перебігом лімфоїдного лейкозу – меркаптопурину (11,35%). Найнижчі показники призначень були характерні для препаратів з групи протипухлинні антибіотики, а саме даунорубіцину (I група хворих – 3,75% та II група – 2,70%). Порівнюючи результати частотного аналізу лікарських призначень та дані інтегрованого ABC/VEN-аналізу тендерних закупівель ПП встановлено наступне. Протягом 2010-2013 рр. за ЗДЦП перші п'ять позицій за сумою закупівель стабільно займали бортезоміб 3,5 мг, іматиніб 400 мг, нілотиніб 200 мг, ритуксимаб 500 мг та флударабін 50 мг. За даними аналізу фармацевтичної складової вже згаданих клінічних протоколів та п'ятої редакції Державного Формуляру ЛЗ встановлено, що зазначені препарати у переважній більшості застосовуються у лікуванні хворих на хронічні форми лейкозів. ПП з найвищими показниками частот призначень лікарями за даними інтегрованого ABC/VEN-аналізу тендерних закупівель мали статус С/V або С/Е. Тобто, питома вага витрат, що пов'язані з їх придбанням у загальній сумі закупівель ПП за ЗДЦП коливалась у діапазоні значень від 5% до 0,01%. Як бачимо, за складом державні закупівлі ПП у більшій мірі були орієнтовані на хворих з хронічними формами лейкозів. Зазначене обумовлює необхідність розробки та впровадження відокремленої від ЗДЦП «Онкологія» програми «Гематологія». Реалізації програми «Гематологія» дозволить значно підвищити ефективність фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози.

СИНТЕЗ ДЕЯКИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНІВ, ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ

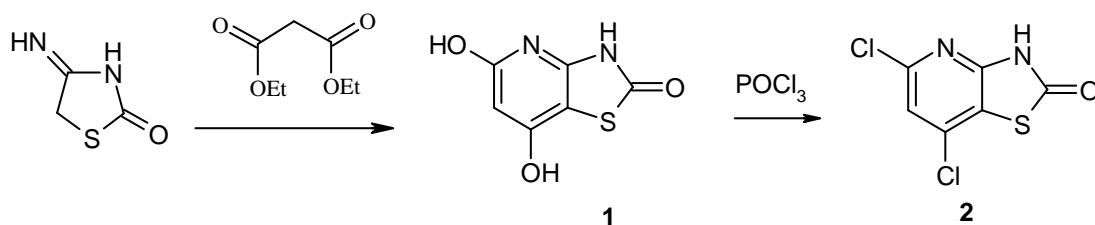
Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г., Кленіна О.В., Драпак І.В.,
Леб'як М.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Похідні тіазоло[4,5-*b*]піридину проявляють різнопланову фармакологічну активність і розглядаються як можливе джерело інноваційних лікарських засобів. Одним з методів добування таких біциклічних систем є запропонований нами спосіб, який ґрунтується на можливості 4-іміно-тіазолідин-2-ону вступати в реакцію [3+3]-циклоконденсації з ацетилацетоном з утворенням відповідних тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Не менш цікавим діелектрофільним реагентом для проведення цієї реакції є і малоновий ефір, взаємодія якого з 4-іміно-тіазолідин-2-оном дозволила нам отримати відповідний 5,7-дигідроксо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**). Зазначене перетворення відбувається у середовищі метанолу в присутності натрію метилату.

З метою отримання 5,7-дихлорпохідного сполуки **1**, яке представляє інтерес як прекурсор для подальших перетворень тіазоло[4,5-*b*]піридинів, вивчалась взаємодія речовини **1** з різними хлоруючими агентами, реакцію проводили, підбираючи оптимальний розчинник та необхідні температурні умови. Встановлено, що оптимальний вихід цільового 5,7-дихлор-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**2**) досягається 12-ти годинним кип'ятінням речовини **1** у середовищі POCl₃. Синтезовані сполуки – це кремові кристалічні речовини, розчинні у ацетатній кислоті, етанолі (при нагр.), ДМФА, нерозчинні у воді та інших органічних розчинниках. Структури синтезованих сполук підтверджені методами ЯМР ¹H-спектроскопії.



Антиоксидантну активність сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу ДФПГ. Аскорбінатну кислоту було використано як стандарт. Відносні відхилення не перебільшували 7 %. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати антиоксидантний ефект у сполуці **1**.

ВПЛИВ ГЛІКВЕРИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ, ПЕЧІНКОВОЇ ІНСУЛІНОЗЕСИСТЕНТНОСТІ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Чікіткіна О.М., Кононенко Н.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Поширеність метаболічного синдрому серед дорослого населення індустриальних країн становить, за даними різних авторів, 20-25%. Відомо також, що у молодому віці метаболічний синдром частіше виникає у чоловіків, а у жінок частота виникнення метаболічного синдрому різко збільшується з віком, особливо – у період менопаузи. На сьогодні проблемі вивчення механізмів розвитку та пошуку шляхів корекції метаболічного синдрому приділяється велика увага. Це обумовлено високою поширеністю цієї патології та її тісним зв'язком з виникненням цукрового діабету 2 типу та атеросклерозу – захворювань, які займають перше місце серед причин смертності населення в світі.

В Національному фармацевтичному університеті створено новий комбінований цукрознижуючий препарат, з умовною назвою глікверин, який містить антиоксидант – кверцетин та інгібітор α -глюкозидаз – воглібоз.

Метою нашої роботи було вивчення впливу глікверину на показники вільно-радикального окиснення (ВРО) та інсулінорезистентність при метаболічному синдромі.

Матеріал і методи: досліди проводили на 24 білих нелінійних щурах-самцях масою 160-185 г. Усіх тварин було розділено на групи: інтактні тварини; контрольна патологія (тварини, які отримували перорально протягом 2 місяців фруктозу – 200 г/л з питною водою); тварини, яким вводили перорально глікверин (кверцетин 50 мг/кг, воглібоз 0,06 мг/кг) та фруктозу; щури, які отримували воглібоз 0,06 мг/кг та фруктозу. Препарати вводили впродовж 2 місяців (лікувальний режим). Активність маркерного ферменту аланінамінотрансферази (АлАТ) визначали за методом Райтмана – Френкеля із застосуванням діагностичних наборів фірми «SIMKO Ltd» (м. Львів). Слід зазначити, що при метаболічному синдромі підвищений рівень АлАТ свідчить не тільки про активність цитолітичних процесів, але й є непрямим маркером розвитку печінкової інсулінорезистентності. Інтенсивність процесів ВРО в сироватці крові оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) спектрофотометрично за методом І.Д. Стальної, Т.Г. Гаришвілі. Рівень тригліцеридів визначали ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAC-Spectro Med». Активність глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф) – ключового ферменту глюконе-

огенезу, визначали в надосадочній фракції гомогенатів печінки щурів за методом Свенсона.

Результати: встановлено, що при двомісячному застосування фруктози спостерігалось зростання печінкової інсулінорезистентності (рівень АлАТ збільшився в 1,5 рази), активізація ВРО (рівень ТБК-АП виріс в 1,6 рази), збільшення рівня тригліцеридів у 1,6 рази ($p < 0,05$), а активність Г-6-Ф збільшилась в 2 рази, що відповідає біохімічним критеріям метаболічного синдрому у людей.

Застосування глікверину протягом двох місяців привело до зменшення активності АлАТ у 1,4 рази, рівнів ТБК-АП та тригліцеридів в 1,5 та 1,4 рази відповідно та зниженням активності Г-6-Ф в 1,6 рази у порівнянні з нелікованим контролем.

При використанні воглібозу активність АлАТ зменшилась у 1,1 рази, ТБК-АП та тригліцеридів в 1,2 рази, а активність фермента Г-6-Ф в 1,2 рази у порівнянні з контрольною патологією.

Таким чином, результати дослідження свідчать про зниження оксидативного стресу при даній патології на фоні використання глікверину, що в свою чергу підвищує чутливість периферичних тканин до дії інсуліну.

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КРЕМУ «ДЕРМАЛІПОІН» НА МОДЕЛІ ТЕРМІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Шейхалі А.М., Кононенко Н.М.
Національний фармацевтичний університет, Харків

На сьогодні стимуляція загоєння ран у хірургії, комбустіології, дерматології залишається актуальною проблемою. Установлено, що всі без винятку рани загоюються через запалення, а переважна більшість ран, якщо вони не піддавалися хірургічній обробці – через нагноєння. Традиційні засоби та методи лікування ран часто малоефективні та не завжди попереджують розвиток ускладнень, що створює необхідність подальшого пошуку нових лікарських препаратів, стимулюючих репаративні процеси в ранах різної етіології, а також поглибленого вивчення їх механізмів дії.

В НФаУ розроблено новий комбінований препарат у формі крему, умовно названий «Дермаліпоін», до складу якого увійшли: α -ліпоева кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева, ПЕГ-400.

Метою нашої роботи було вивчення протизапальної активності крему на моделі термічного запалення лапи у мишей.

Матеріал і методи: досліди проводили на 40 білих мишах масою 18-20 г, які були поділені на 4 групи: 1-а група – контрольна патологія, 2-4-а групи – тварини, яким на уражену лапу наносили крем «Дермаліпоін», крем «Бепантен», бальзам «Спасатель». Запалення відтворювали шляхом занурення правої задньої лапи миші у воду ($t=66,5^{\circ}\text{C}$) на 4 сек. Препарати наносили тонким шаром на обпечену лапу 2 рази: відразу та через 2 год після моделювання. Евтаназію проводили через 24 год, відрізували обидві лапи на рівні гомілковостопного суглоба, зважували і визначали протизапальну активність (ПА,%).

Результати: у процесі моделювання патології у тварин розвивалося гостре запалення, яке проявлялося гіперемією та набряком лапи. У мишей контрольної групи різниця між об'ємом дослідної та контрольної лап становила 66,4 мг. Місцеве лікування лап з набряком кремом «Дермаліпоін» сприяло пригніченню запального процесу, що виражалось зменшенням набряку в 2,1 рази порівняно з контролем. При лікуванні лап бальзамом «Спасатель» набряк лап був менший в 1,8 рази; кремом «Бепантен» – в 1,6 рази.

Аналіз результатів протизапальної активності препаратів показав, що за вираженістю дії їх можна розташувати таким чином: «Дермаліпоін» (51,6%) \geq «Спасатель» (43%) \geq «Бепантен» (36%).

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОТРИМАННЯ ПОРОШКУ ГУСЕНИ ТУТОВОГО ШОВКОПРЯДУ

Якущенко В.А., Пімінов О.Ф., Нартов П.В.
Національний фармацевтичний університет

Тутовий шовкопряд унікальне створіння природи, яке багато років служить людині. Крім традиційного використання його, як джерела шовкової ниті, в останні роки почали широко використовувати грену тутового шовкопряду у складі лікарських засобів для підвищення потенції, кокон став популярній в косметології як в натуральному вигляді так і у складі кремів в якості засобу для ліфтингу. В останні роки інтерес наукової спільноти все частіше звертається до гусениць тутового шовкопряду багатих на білки, вуглеводи, мікроелементи та інші біологічно активні субстанції.

Зрозуміло, що з технологічної точки зору працювати з самими гусеницями незручно, тому ми поставили для себе за мету отримати нову фармакологічно активну субстанцію гусениць тутового шовкопряду п'ятого тижня у вигляді порошку.

Нову субстанцію отримували методом криогенного сушіння в ЗАО «Інститут криогенних технологій» на комплексі «КП-200» з послідуочим криогенним фракціонуванням. Процес переробки сировини складався з наступних етапів: I етап – транспортування сировини в холодильнику з хладоелементами при температурі +4.....+8; II етап – швидкого заморожування біологічного матеріалу в камерах криогенного заморожування тунельного типу; III етап – криогенне диспергування заморожених гусениць тутового шовкопряду в спеціальних криогенних млинах; IV етап – криосуслімаційне фракціонування замороженого порошку гусениць тутового шовкопряду на спеціалізованому комплексі УСС-10, що дозволяє відокремити водну фракцію від сухій часті заморожених гусениць тутового шовкопряду.

Якість отриманого порошку визначали за двома критеріями: органолептичними властивостями та вмістом вологи. Вологість порошку визначали за допомогою лабораторного вологоміру «Мікродар 101».

В результаті роботи отримали нову субстанцію у вигляді порошку та відпрацювали оптимальний технологічний режим її отримання.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ СИНТЕТИЧНИХ СТИМУЛЯТОРІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Яременко Ф.Г., Малова Н.Г., Комарова І.В., Вакула В.М.,
Сиротенко Л.А., Бречка Н.М., Стебліна О.В., Курилко Ю.С.
Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я.Данилевського Академії медичних наук України»
(ДУ ШЕП), м.Харків

Гіпотиреоз – це захворювання, що виникає в результаті часткової або повної втрати функції щитовидної залози (ЩЗ) та, як наслідок цього недостатньої кількості тиреоїдних гормонів в організмі. Синдром гіпотиреозу є найбільш розповсюдженою ендокринною патологією після цукрового діабету типу 2. Загальна поширеність його сягає від 3 до 8 %, а з урахуванням субклінічних форм від 10 до 12 % світової популяції, причому останніми роками спостерігається неухильне зростання цієї патології у осіб молодого і середнього віку. Тому розробка нових підходів та пошук ефективних засобів для відновлення функції ЩЗ при первинному гіпотиреозі є вкрай нагальною необхідністю. Особливо це важливо у зв'язку з тим, що недостатність тиреоїдних гормонів спричиняє цілий ряд важких побічних розладів. Таким чином, при використанні нових засобів корекції тиреоїдної патології слід враховувати можливість відновлення не тільки тиреоїдної функції, а й супутньо виникаючих патологічних станів. У зв'язку з вищезначеним, актуальність пошуку більш ефективних засобів для терапевтичної корекції найбільш розповсюджених тиреопатій, пов'язаних з гіпофункцією щитовидної залози не підлягає сумніву.

У теперішній час для компенсації гіпотиреоїдного стану в стандартному лікуванні тиреоїдної недостатності використовують моно- та комбіновану гормонотерапію синтетичними похідними левотироксину (LT₄) і комплексу LT₄ + LT₃. Проте, новітні дослідження не підтвердили повною мірою очікуваних позитивних результатів щодо компенсації тиреоїдного статусу від такого роду терапії. Альтернативний підхід до рішення проблеми корекції гіпотиреозу передбачає застосування інших методів, що сприяють нормалізації тиреоїдного балансу. На особливу увагу заслуговують сучасні розробки, які висвітлюють роль сполук з будовою, принципово відмінною від тиреоїдних гормонів та здатних стимулювати тиреоїдну функцію. До таких сполук слід віднести кисеньвмісні гетероцикли групи флавонів. До перспективних біологічно активних сполук з тиреоїдстимулюючими властивостями можна також віднести і синтезовані в ДУ «ШЕП НАМН» та перевірені на специфічну активність похідні ряду дигідротриазолпіримідинів. У світовій фармацевтичній практиці дослідження

впливу такого типу сполук на тиреоїдну функцію ЩЗ не проводились, дана розробка носить пріоритетний характер та має світову новизну.

Метою даної роботи стало визначення можливості застосування хімічної сполуки з тиреоїдстимулюючою активністю з ряду дигідротриазолопіримідинів (лабораторний шифр ЯВ-99) для корекції експериментального гіпотиреозу.

Показано, що двохмісячне введення мерказолілу викликає у щурів значне зниження тиреоїдної функції, тобто, стабільний стан гіпотиреозу. У тварин, що отримували тиреостатик, спостерігається високовірогідне падіння вмісту загального та вільного T_4 і загального T_3 . Введення щурам з мерказоліл-індукованим гіпотиреозом біологічно активної сполуки (БАС) ЯВ-99 – 7-(3-Гідроксифеніл)-6-карбетокси-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піримідину призводить до значущого відносно мерказолілового контролю зниження показника відносної маси ЩЗ, що є непрямим підтвердженням нормалізуючого ефекту даної субстанції. Виявлено, що у експериментальних щурів чутливими до впливу БАС ЯВ-99 виявилися обидві фракції тиреоїдних гормонів. Дія сполуки ЯВ-99 призводила до значущого відносно мерказолілового контролю зростання вмісту як T_4 , так і T_3 у сироватці крові. На віддалених термінах дослідження статистично значущий приріст спостерігався переважно з боку показника загального T_3 . Цей факт може свідчити про збереження активуючого впливу означеної сполуки саме на периферичне дейодування T_4 та утворення T_3 у печінці та нирках.

Отримані результати вказують на ефективний вплив протестованої БАС на безпосередньо тиреоїдну паренхіму і ймовірність більш пролонгованої дії ЯВ-99 на рівні периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів. Можна зробити висновок, що нова синтезована сполука 7-(3-Гідроксифеніл)-6-карбетокси-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4] триазоло-[1,5-а]піримідин проявляє стимулюючу дію відносно відновлення функціональної активності ЩЗ щурів з індукованим гіпотиреозом, впливаючи переважно на утворення тироксину і паралельно діючи на метаболізм трийодтироніну.

Частина II

СТАТТІ

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ МОДИФІКОВАНОГО КАЛІКС[4]АРЕНУ ЗА УМОВ РЕКТАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Александрова О.І.

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
м. Одеса, Дворянська 2

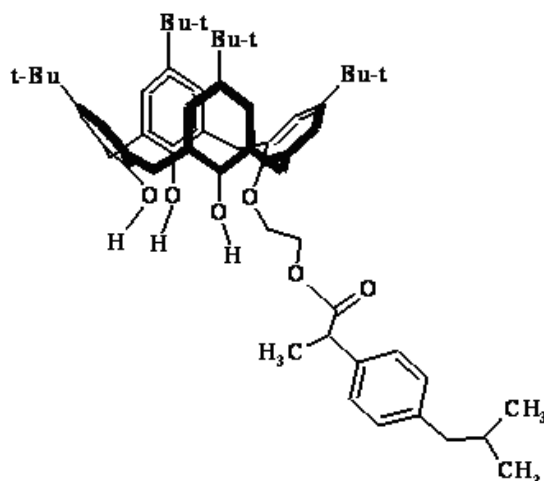
Значну увагу у сучасній медичній практиці приділяють застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) завдяки унікальному поєднанню протизапальної, жарознижуючої та анагетичної дії [5]. Основними показаннями для їх призначення є запальні процеси різного генезу, але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, вони викликають негативну дію з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи [4, 6]. Для усунення побічної дії ведеться інтенсивний пошук нових препаратів або здійснюється модифікація вже відомих сполук [2]. З іншого боку, великий інтерес викликає використання у медицині нового класу макроциклічних сполук – калікс[4]аренів [8], які проявляють досить широкий спектр фармакологічної дії: антикоагуляційну, протівірусну, антибактеріальну, протипухлинну. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям калікс[4]арени можуть бути використані в нано-медицині як системи доставки ліків до органу мішені [3, 7, 10].

У попередніх дослідженнях нами була визначена протизапальна дія нової синтезованої сполуки на основі калікс[4]арену, яка містить один залишок молекули ібупрофену за нижнім ободом в умовах перорального введення [1]. Для оптимізації терапевтичної дії була створена лікарська форма для ректального застосування, яка містить відповідну кількість модифікованого калікс[4]арену.

Таким чином, мета даної роботи полягала у визначенні протизапальної дії нової сполуки на основі калікс[4]арену, яка містить один залишок молекули ібупрофену за нижнім ободом у порівнянні з ібупрофеном в умовах ректального введення.

Нову сполуку було синтезовано у фізико-хімічному інституті імені А.В. Богатко НАН України, у відділі молекулярної структури і хемоінформатики Алексеевою А. А.

5,11,17,23 – тетра-трет-бутіл-25,26,27-тригідрокси-28[(4-ізобутілфеніл)пропілкарбоксиестоксі]-калікс[4]арен



Матеріали та методи. Досліди проводилися на білих безпородних щурах, масою 180 ± 20 г, які утримувались в умовах природного світла на стандартному раціоні при вільному доступі до води та їжі.

В якості експериментальної моделі запалення був обраний асептичний карагінін-індукований набряк задньої кінцівки щурів. Гостру запальну реакцію (набряк) викликали субплантарним (під плантарний апоневроз) введенням 0,2 мл 0,2% розчину карагініну [9]. Спостереження за функціональним станом тварин проводили протягом 10 діб.

Після розвитку запалення через двадцять чотири години після введення флогогенного агента, проводилось лікування щурів. Оцінку результатів лікування проводили на підставі динаміки зміни морфологічних показників – ширини та об'єму ураженої кінцівки.

Піддослідні тварини поділялись на 3 групи по 8 голів, кожна група містилась в окремій клітці в умовах вільного доступу до води та їжі при 12 годинному світловому режимі. Ректальне введення модифікованого калікс[4]арену та ібупрофену проводилось щодобово, на протязі 10 діб, відповідно до першої та другої експериментальної групи, третя група тварин – контроль запалення, які не піддавались лікуванню. Доза для ібупрофену складала 15 мг/кг, доза каліксарену (у перерахунку на молекулу ібупрофену) 60 мг/кг. Тривалість терапії складала 10 діб з моменту введення флогогенного агенту.

Визначення кількості лейкоцитів проводили за допомогою камери Горяєва після лізису еритроцитів 3-5% розчином оцтової кислоти, підфарбованим декількома краплями розчину метиленового синього. Результати перераховували на 1 мкл крові, виходячи з обсягу квадратів і розведення крові (1:20).

Результати та їх обговорення. Ректальне введення дозволяє уникнути процесів пресистемної елімінації, за рахунок чого введена доза препарату не потерпає процесів інактивації у печінці.

Експериментальні дані, які отримані при вимірюванні показника ширини ураженої кінцівки щурів за умов ректального введення ібупрофену та модифікованого калікс[4]арену демонструють більш виражену протизапальну дію у

порівнянні з пероральним введенням цих сполук [1]. При ректальному введенні обох сполук спостерігається зниження показників ширини ураженої кінцівки протягом восьми діб експерименту відносно показників тварин, які не лікувались (рис. 1). Достовірна різниця між протизапальною дією модифікованого калікс[4]арену та ібупрофену помітна у період з другої до четвертої доби експерименту. Показник ширини ураженої кінцівки при ректальному застосуванні нової сполуки на другу добу експерименту знизився майже на 35 % у порівнянні з контролем запалення, тоді як для ібупрофену – на 17 %. На третю та четверту добу експерименту ректальне введення модифікованого калікс[4]арену забезпечує більш виражену протизапальну дію у порівнянні з ібупрофеном. Починаючи з п'ятої доби експерименту не має достовірної різниці між визначеними показниками при ректальному введенні відповідних досліджених сполук. Після четвертої доби цей показник практично виходить на рівень показників інтактних тварин. Можливо більш виражена протизапальна дія модифікованого калікс[4]арену досягається завдяки більш тривалому знаходженню даної речовини у внутрішньому середовищі організму тварин внаслідок збільшення величини ліпофільності отриманої сполуки у порівнянні з ібупрофеном.

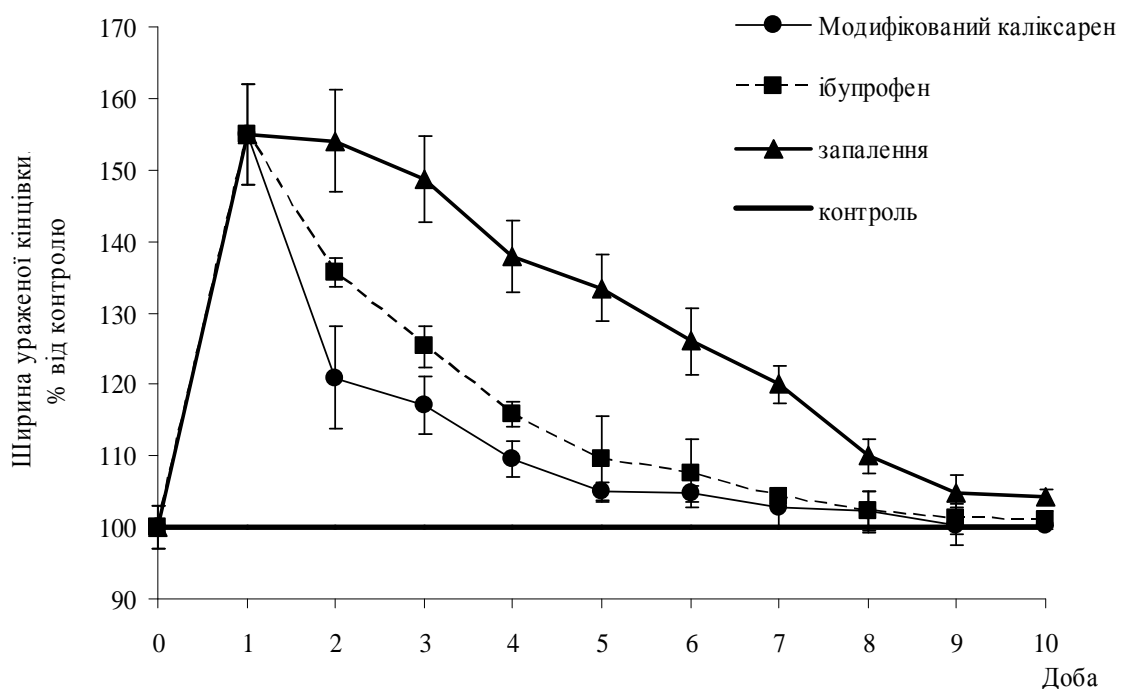


Рис. 1. Визначення ширини ураженої кінцівки тварин за умов ректального введення досліджених сполук.

За іншим морфологічним показником ректальне введення ібупрофену та модифікованого калікс[4]арену призводить до достатньо інтенсивного зниження запального процесу вже через добу з моменту введення препаратів (рис. 2). Надалі спостерігається зниження показника запалення та вихід на контрольні інтактні значення вже на п'яту добу експерименту для обох досліджених сполук. Достовірна різниця між показниками об'єму ураженої кінцівки тварин спостерігається в інтервалі третьої – четвертої доби експерименту, яка вказує на

більш ефективну дію модифікованого калікс[4]арену в умовах ректального введення.

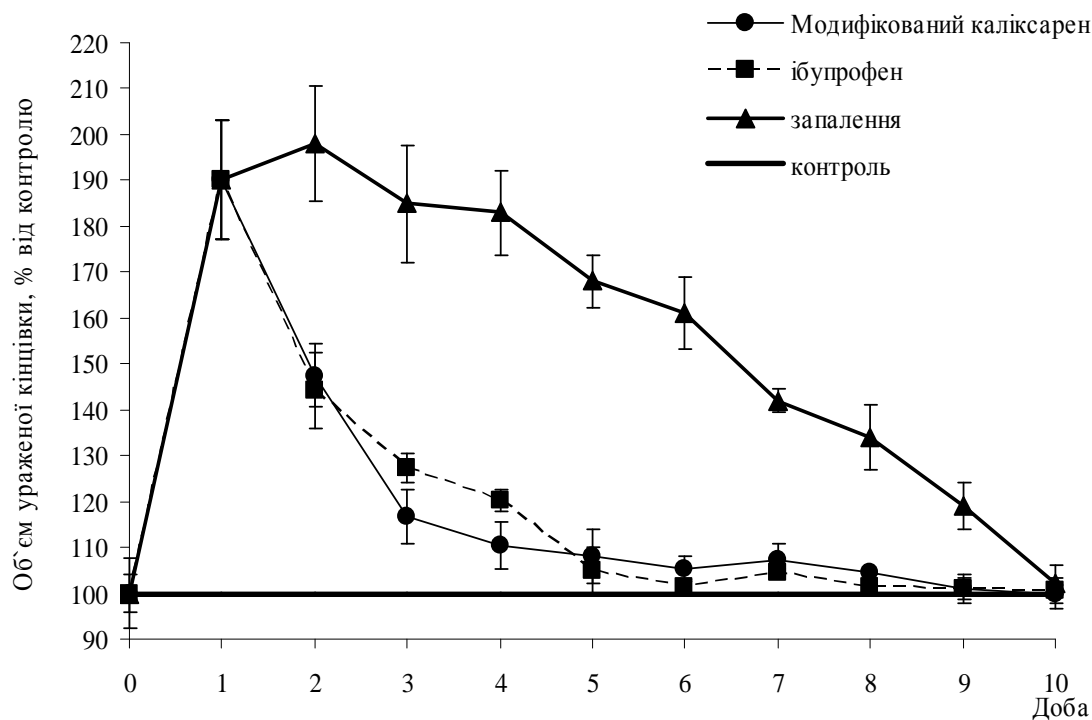


Рис. 2. Визначення об'єму ураженої кінцівки тварин за умов ректального введення досліджених сполук

Визначення кількості лейкоцитів у крові піддослідних тварин свідчить про те, що на тлі процесу запалення відбувається збільшення їх вмісту – максимальна концентрація реєструється на четверту добу після введення флогогенного агенту і дорівнює $25,2 \pm 0,3$ ($\cdot 10^9/\text{л}$) надалі цей показник знижується і досягає верхньої границі фізіологічної норми лише на десяту добу експерименту. Ректальне введення ібупрофену та модифікованого калікс[4]арену призводить до зменшення концентрації лейкоцитів, що говорить про зниження запальних процесів у організмі. На четверту добу експерименту максимальний вміст лейкоцитів для модифіковано калікс[4]арену дорівнює $16,4 \pm 0,5$ ($\cdot 10^9/\text{л}$), а для ібупрофену – $17,8 \pm 0,2$ ($\cdot 10^9/\text{л}$). На шосту добу експерименту ці показники виходять на рівень фізіологічної норми.

Висновки

Вперше було досліджено протизапальну дію нової сполуки на основі калікс[4]арену, яка містить один залишок молекули ібупрофену за нижнім ободом в умовах ректального введення у порівнянні з ібупрофеном. Було встановлено, що нова сполука має більш ефективну протизапальну дію у порівнянні з ібупрофеном за двома морфологічними показниками та вмістом лейкоцитів у крові піддослідних тварин. Це пов'язано як з мембранно-стабілізуючою дією для клітин самого калікс[4]арену, так і зі збільшенням ліпофільності модифікованого калікс[4]арену, порівняно з ібупрофеном, що призводить до збільшення часу

утримання нової сполуки в організмі щурів і, як наслідок, призводить до збільшення терапевтичного ефекту.

Література

1. Александрова А.И. Динамика противовоспалительного действия нового препарата на основе ибупрофена / А.И. Александрова, И.А. Кравченко, Е.А. Алексеева, А.А. Коберник // Фармакологія та раціональна терапія: IV Нац. з'їзд фармакологів України, Київ: матеріали конф. – 2011. – С. 5.
2. Головенко М. Я. Високопродуктивні технології дослідження та створення лікарських засобів. Біофармація та фармакокінетика // Вісник фармакології та фармації. – 2002. – № 2. – С. 9–16.
3. Кальченко В.І. Каліксарени. Перспективи, медико-біологічні застосування / В.І. Кальченко, Р.В. Робік, В.І. Бойко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії, 2005. – Т. 3, вип. 4. – С. 13–29.
4. Каратаев А.Е. Оценка безопасности современных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратаев // Новая аптека. – 2010. – №1. – С. 58-60.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства / Е.Л. Насонов // М.: Анко. – 2000. – с. 143.
6. Шварц Г.П. Преносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов / Г.П. Шварц // Врач. – 2004. – №7. – с. 49-52.
7. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. – 2004. – № 72. – P. 6318–6323.
8. Gutsche C.D. Calixarenes 18. Synthesis Procedures for p-tert-Butylcalix[4]arene / C.D. Gutsche, M. Iqbal, D. Stewart // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51. – P. 742-745.
9. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol. – 2003. – v. 225. – P. 115-121.
10. Mourer M. Functional organisation and gain of activity: the case of the antibacterial para-guanidino-ethylcalix [4]arene / M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance [et al.] // Bio-org Med Chem Lett. – 2006. – № 16. – P. 2960.

ПРОВЕДЕННЯ ПЕРЕДАТЕСТАЦІЙНИХ ЦИКЛІВ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ

Білай І.М., Дарій В.І., Стець Р.В., Рижов О.А., Демченко В.О.,
Красько М.П., Остапенко А.О., Кандибей Н.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Передатестаційні цикли за фахом «Загальна фармація», «Організація і керування фармацією», «Аналітично – контрольна фармація» проводяться з метою визначення рівня теоретичної та практичної підготовки провізора відповідно вимог до характеристик другої, першої та вищої кваліфікаційної категорії. Метою передатестаційних циклів є також поглиблення професійних знань, умінь та навичок, ознайомлення з основними досягненнями в галузі фармації, надання допомоги у підготовці фармацевтичної самостійної роботи.

Для виконання робочої програми в процесі навчання проводяться такі види занять: лекції, практичні заняття, семінари. Також передбачена самостійна робота слухачів.

Тривалість курсів підвищення ділової кваліфікації провізорів (ПАЦ) – 156 годин (один місяць), у тому числі:

Назва дисципліни	Всього годин	У тому числі		
		Лекції	Семінари	Лаб.- практи. заняття
Організація і економіка фармації	32	16	8	8
Технологія ліків	28	8	12	8
Фармацевтична хімія	24	6	12	6
Фармакогнозія	20	6	8	6
Фармакотерапія	28	16	6	6
Медична інформатика	24	8	-	16
Всього	156	60	46	50

Для виявлення рівня знань і навичок слухачів передбачені такі види контролю: оцінка базових знань, етапний контроль і заключний іспит. Для заключного іспиту використовують комп'ютерну атестаційну програму «Елекс», затверджену МОЗ України.

Слухачам, що успішно склали іспити, видається свідоцтво встановленого зразка з рекомендацією про присвоєння відповідної кваліфікаційної категорії.

У середньому за один навчальний рік проводиться 10-12 циклів, які включають в себе як передатестаційні цикли, так і тематичне удосконалення знань слухачів курсів на стаціонарному навчанні та на виїзних курсах.

Зокрема, за навчальний рік проводиться 19 передатестаційних циклів та тематичного удосконалення кваліфікації провізорів та фармацевтів за спеціаль-

ностями: «Організація і керування фармацією», «Загальна фармація», «Фармацевт». З них 16 циклів – передатестаційні та 3 цикли – з тематичного вдосконалення.

З вищевказаних циклів було проведено 5 циклів на базі Запорізького державного медичного університету, інші були виїзними в міста Сімферополь, Дніпропетровськ, Кривий Ріг, Херсон, Миколаїв, Бердянськ, Кіровоград. Всього 2000 курсантів.

За поточний навчальний рік було проведено 3 ПАЦ в м. Запоріжжя та 7 виїзних в містах Сімферополь, Дніпропетровськ, Херсон, Миколаїв, Кіровоград.

Природно, найбільша кількість слухачів спостерігалася при проведенні курсів по Запорізькій області (всього 1749 курсантів).

При цьому кількість курсантів, які проходили навчання на курсах з тематичного вдосконалення в Запоріжжі спочатку зменшилась – від 76 слухачів у 2005 році до 30 – у 2006 році, а потім різко зросла у 2007 році до 84 курсантів, кількість курсантів зберігається на цьому ж рівні і по сьогоднішній день.

На другому місці за кількістю слухачів були проведені курси в м. Сімферополі (всього 637 курсантів). При аналізі передатестаційних курсів виявлена та ж тенденція, що й по м. Запоріжжю, але тільки з меншою кількістю курсантів.

За іншим містам найбільша активність спостерігалася в м. Кривий Ріг – всього 362 курсанта. За 2008 – 2013 роки кількість слухачів була приблизно рівна (від 31 до 65 осіб).

За 2003-2014 календарні роки географія курсів значно зросла. Курси були проведені в Мелітополі (80 курсантів), Полтаві (34), Бердянську (46), Миколаєві (155), Кіровограді (48), Севастополі (20). Як бачимо, найбільша активність була в м. Миколаєві.

Проте в останні роки знизилася активність у Кривому Розі, Мелітополі.

Таким чином, слід відзначити, загалом, позитивну динаміку збільшення кількості слухачів на ПАЦ та ТУ. Географія курсів стабільно розширюється.

Важливим моментом в проведенні курсів удосконалення провізорів є лекції. Авторитет лектора значно зростає, якщо використовується мультимедійне обладнання. При проведенні курсів в Запорізькому державному медичному університеті цей фактор враховується.

Особливо це важливо при проведенні дистанційних курсів. Лекції при цьому повинні бути інформаційними не тільки словесно, але і представляти мультимедійну презентацію, перш за все таблиці, схеми, графіки.

Крім того, необхідно постійно удосконалювати лекційну інформацію, поповнюючи її останніми науковими даними.

Не секрет, що провізорів – курсантів перш за все цікавлять питання клінічної фармації та УЕФ. Необхідно працювати над написанням навчальних та навчально-методичних посібників для провізорів – курсантів. Їм складно отримати літературу в бібліотеці. Буває ніколи – багато роботи.

Практичні та семінарські заняття повинні проходити на високому теоретичному і практичному рівнях.

Негативним є те, що наших провідних спеціалістів та викладачів не залучають до написання, адаптації та коригування навчального плану та уніфікованої програми передатестаційних циклів за фахом «Загальна фармація», «Організація і керування фармацією», «Аналітично-контрольна фармація».

Шкода, адже дуже б хотілося узгодити кількість годин, відведених на вивчення основних дисциплін, що у нас не збігається з навчальним планом. Та й тематика лекцій, семінарів і практичних занять не зовсім коректна і не завжди збігається з нашою.

В якості пропозицій з оптимізації курсів удосконалення провізорів – курсантів хотілося відзначити наступне:

1) Встановити облікову базу дистанційних курсів: кількість годин, яким чином проводити лекції, практичні та семінарські заняття, розробити робочі програми.

2) Переробити екзаменаційні тести за програмою «Елекс», які застаріли і потребують повного оновлення.

3) Розробити навчально-методичні та навчальні посібники по всій тематиці курсів, проведених через циклову комісію з фармацевтичних дисциплін.

4) Збільшувати кількість слухачів передатестаційних і тематичних курсів за рахунок розширення географії міст.

5) Удосконалювати лекції та практичні заняття, використовуючи мультимедійну техніку.

6) Брати участь в оформленні уніфікованої програми передатестаційних циклів за фахом «Загальна фармація», «Організація і керування фармацією», «Аналітично-контрольна фармація».

Література

1. Безперервний професійний розвиток лікарів та провізорів та якість підготовки фахівців у сфері охорони здоров'я / М.В. Банчук, О.П. Волосовець, І.І. Фещенко та інш. // Науково-методична конференція з міжнародною участю «Проблеми безперервного професійного розвитку лікарів і провізорів»: Збірник праць. – К., 2007. – С. 3-9.

2. Вдовиченко Ю.П., Вернер О.М., Головань Д.І. Дискусійні питання безперервного професійного розвитку // Проблеми безперервного професійного розвитку лікарів і провізорів: Мат. наук.-метод. конф. з міжнародною участю. – К., 2007. – С.27-29.

3. Вороненко Ю.В., Мінцер О.П. Фактори реформування післядипломної освіти // Там же. С.10-14.

4. Зіменковський А.Б., Зарума Л.Є. Клінічний провізор в системі охорони здоров'я // Вісник фармакології і фармації. – 2007.- №6. – С.58-60.

5. Медицинское образование в мире и Украине / Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерий, А.П. Волосовець и др. – Х.: ИПП Контраст. – 2005.- 464с.

6. Сучасний розвиток вищої медичної освіти й проблеми питання забезпечення якісної підготовки лікарів і провізорів / М.В. Банчук, О.П. Волосовець, І.І.Фещенко та інш. // Медична освіта. – 2007. – №2. – С.5-13.

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В
СООТВЕТСТВИИ С РУКОВОДСТВОМ ОБЪЕДИНЕННОГО
НАЦИОНАЛЬНОГО КОМИТЕТА ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ,
РАСПОЗНАВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
2014 Г.
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Верховодова Ю.В. Киреев И.В., Бакуменко М.Г., Кучеренко В.П.,
Кашута В.Е., Морозова И.Г.

Национальный фармацевтический университет, Харьков
Харьковская городская студенческая больница, Харьков

Среди вопросов и проблем медицинской практики проблема артериальной гипертензии (АГ) для Украины сегодня является одной из важнейших. Она давно вышла за рамки сугубо медицинской и стала социальной проблемой, поскольку каждый третий взрослый человек в Украине страдает этим заболеванием.

АГ, то есть стойкое повышение артериального давления (АД), известна как коварное заболевание, которое часто протекает бессимптомно, незаметно для больного, но в результате приводит к таким тяжелым осложнениям, как инсульт, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек (ХБП).

По данным Центра медицинской статистики Минздрава Украины, в 2012 году в Украине зарегистрировано около 12 миллионов лиц со стабильно повышенным артериальным давлением. В Украине, как и во всем мире, АГ является самым распространенным неинфекционным заболеванием человека. Крайне тревожен тот факт, что в Украине показатели смертности от болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте в 3-5 раз превышают аналогичные показатели в других экономически развитых странах, при этом отмечается тенденция роста показателей смертности.

Наличие повышенного артериального давления увеличивает вероятность развития инсульта у конкретного человека в 3,7 раза, сердечной недостаточности – в 4 раза, инфаркта миокарда в 2 раза. По данным ВОЗ, 13% всех смертей во всем мире связаны с наличием АГ, которая является основным фактором риска смерти, опережая по значимости табакокурение, загрязнение окружающей среды, нарушение обмена веществ и все другие известные факторы, приводящие к преждевременной смерти.

Риск для здоровья значительно возрастает, если повышение АД совмещается с другими факторами сердечнососудистого риска: ожирением, повышением содержания холестерина в крови, малоподвижным образом жизни, курением. Все это свидетельствует о том, что повышение АД является для здоровья человека врагом №1, с которым нужно бороться всеми имеющимися способами.

АГ – важнейший модифицируемый фактор сердечнососудистого риска. Общеизвестна связь повышенного АД с увеличением риска развития смертельных и несмертельных инфарктов миокарда и мозговых инсультов, а также с ускорением прогрессирования ХБП.

В начале ноября 2013 г. в США вышли 4 новых руководства по предупреждению развития сердечно-сосудистых заболеваний, подготовленных Национальным институтом сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute) в тесном партнерстве с Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association – АНА). На фоне выхода новых руководств особенно ощутимым стало отсутствие давно ожидаемых медицинским сообществом США обновленных рекомендаций № 8 Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (Joint National Committee – JNC). 7-й доклад JNC (JNC-7), вышедший в 2003 г., в свое время перевернул представление медицинской общественности об АГ и изменил схемы лечения миллионов больных.

Однако в течение последнего 10-летия в области изучения АГ проведены многочисленные клинические исследования, результаты которых изменили прежние позиции по многим ключевым направлениям. Новые данные доказательной медицины нашли отражение в обновленных рекомендациях Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC), опубликованные в июне 2013 г.

Новые Европейские рекомендации, по ряду вопросов диссонировавшие с JNC-7, стали предметом пристального внимания американских кардиологов, ожидающих аналогичных изменений в национальных рекомендациях.

15 ноября 2013 г. в журнале «Hypertension» опубликован информационный выпуск АНА, ACC и Центром по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC), который, к разочарованию многих, не стал 8-й версией Рекомендаций JNC (JNC-8), вместе с тем практикующие врачи получили определенную методическую помощь по тактике ведения пациентов с АГ.

И, наконец, 18 декабря 2013 г. онлайн в «The Journal of the American Medical Association» опубликован долгожданный документ – основанные на данных доказательной медицины рекомендации Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления 2014 г. (2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee – JNC 8).

Новые рекомендации содержат ключевые моменты, принципиально отличающих JNC 8 от прежнего документа (Таблица 1). Во-первых, авторы рекомендуют отойти от обозначенных в JNC 7 агрессивных целевых и пороговых уровней АД у лиц пожилого возраста, а также у лиц в возрасте <60 лет с сопутствующим сахарным диабетом (СД) и ХБП. JNC 8 также упраздняет прежние подходы относительно стартовой антигипертензивной терапии с применением тиазидных диуретиков у большинства пациентов, предлагая взамен свободный выбор стартового антигипертензивного препарата из следующих 4 групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов

к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) или тиазидные диуретики.

Авторы подчеркивают основную особенность нового документа – стремление к упрощению тактики ведения пациентов с АГ для лечащих врачей.

Таблица 1

Сравнение американских руководств 2003 г и 2014 г		
Тема	2003 г	2014 г
Методология	Несистематизированный обзор литературы экспертным комитетом, включая ряд дизайнов исследований; Рекомендации основаны на консенсусе	Критические вопросы и критерии обзора определены экспертами с предоставлением информации методологической группы; Исходный систематизированный обзор методистами ограничен данными рандомизированных плацебо-контролируемых исследований; Последующий обзор доказательных данных исследований и рекомендаций экспертами согласно стандартизированному протоколу
Определения	Определены понятия гипертензия и прегипертензия	Определения гипертензии и прегипертензии не рассматриваются, но были определены рамки фармакотерапии
Цели терапии	Отдельные цели лечения были определены для «не осложненной» гипертензии и для гипертензии с рядом коморбидной патологии (сахарный диабет, хроническая болезнь почек)	Похожие цели лечения гипертензии в популяции, кроме того, когда обзор доказательной базы поддерживает различные цели лечения для определенной субпопуляции
Рекомендации по образу жизни	Рекомендации модификации образа жизни основаны на обзоре литературы и экспертном заключении	Модификация образа жизни согласно одобрению Рабочей Группы Рекомендаций образа жизни на основании доказательной базы
Фармакотерапия	Рекомендовано 5 групп препаратов выбора стартовой терапии, но предпочтительны тиазидные диуретики для большинства групп больных без наличия убедительных показаний для назначения других групп. Специфическая определенная антигипертензивная терапия для пациентов имеющих убе-	Рекомендовано 4 группы препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов альдостерона, блокаторы кальциевых каналов или диуретики) с дозировками на основании доказательной базы Рекомендованы определенные группы препаратов на основа-

Сравнение американских руководств 2003 г и 2014 г		
Тема	2003 г	2014 г
	длительные показания (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, инсульт, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, высокий сердечно-сосудистый риск) Включена сравнительная таблица пероральных антигипертензивных препаратов с названиями и дозировками	нии обзора доказательной базы для расовых подгрупп пациентов, больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек Экспертная комиссия создала таблицу препаратов и дозировок согласно данным результатов исследований
Объем тем	Рассмотрены многие вопросы (методика измерения артериального давления, параметры обследования пациента, вторичная гипертензия, приверженность к лечению, резистентная гипертензия и гипертензия в определенных популяциях) на основании обзора литературы и экспертного заключения	Обзор доказательных данных контролируемых исследований по ограниченному количеству вопросов, выделенных экспертами как приоритетные
Процесс пересмотра перед публикацией	Рассмотрены Координационным Комитетом Национальной Образовательной Программы Высокого Артериального Давления, коалицией 39 профессионалов высшей категории, публичными и волонтерскими организациями и 7 федеральными агентствами	Рассмотрены экспертами, включая тех, кто сотрудничает с профессиональными и публичными организациями, федеральными агентствами; никакой официальной спонсорской поддержки от любой организации подразумеваться не должно

Основное напутствие нового руководства для практикующих врачей – обеспечить контроль АД на уровне 150/90 мм рт. ст. для лиц в возрасте >60 лет и на уровне 140/90 мм рт. ст. – для всех остальных. Кроме того, значительно упрощены подходы к фармакотерапии АГ – рекомендации утверждают, что любой выбор из 4 предложенных групп антигипертензивных препаратов приемлем для проведения эффективного лечения пациентов с АГ. Формула для практикующих врачей, заложенная в новом руководстве, предельно проста – мониторируйте уровни АД пациентов, наблюдайте больных и снова мониторируйте.

14 страниц нового документа включают описание детального алгоритма лечения и таблично представленные принципиальные различия между JNC 8 и JNC 7. Опубликованы также 300 страниц дополнений по обзору доказательной базы данных, в том числе комментарии к обзору. Сами рекомендации построены вокруг трех важнейших вопросов ведения больных с АГ:

- Улучшает ли клинические исходы антигипертензивная терапия, инициированная с определенных пороговых уровней АД?

- Улучшает ли клинические исходы фармакотерапия АГ, ориентированная на достижение определенных целевых уровней АД?
- Различаются ли антигипертензивные препараты/классы антигипертензивных препаратов по своей клинической эффективности и побочным эффектам?

9 рекомендаций нового документа разработаны в формате ответов на указанные вопросы.

Представленные рекомендации сопровождаются комментариями с оценкой как их силы (согласно таблице ранжирования степени рекомендации), так и уровня доказательности (согласно таблице оценки качества доказательности и доказательной базы). Доказательная база взята из рандомизированных контролируемых исследований, что является золотым стандартом для установления эффективности и результативности в лечении АГ.

Текст рекомендаций

1. У пациентов в возрасте ≥ 60 лет пороговыми уровнями АД для проведения стартовой антигипертензивной терапии следует считать >150 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и >90 мм рт. ст. – для диастолического АД (ДАД). Целевыми уровнями САД и ДАД следует считать значения ниже указанных. (Степень рекомендации – высокий; уровень доказательности – Класс А)

2. У пациентов в возрасте <60 лет пороговыми уровнями диастолического АД для проведения стартовой антигипертензивной терапии следует считать ≥ 90 мм рт. ст. Целевыми уровнями ДАД следует считать значения ниже указанного. (Для пациентов возрастной категории 30-59 лет степень рекомендации – высокий, уровень доказательности – Класс А; для пациентов возрастной категории 18-29 лет степень рекомендации – мнение экспертов, уровень доказательности – Класс Е)

3. У пациентов в возрасте <60 лет пороговыми уровнями САД для проведения стартовой антигипертензивной терапии следует считать ≥ 140 мм. рт. ст. Целевыми уровнями САД следует считать значения ниже указанного. (степень рекомендации – мнение экспертов, уровень доказательности – Класс Е)

4. У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с сопутствующей ХБП пороговыми уровнями САД для проведения стартовой антигипертензивной терапии следует считать >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД следует считать значения ниже указанных. (степень рекомендации – мнение экспертов, уровень доказательности – Класс Е)

5. У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с сопутствующим СД пороговыми уровнями САД для проведения стартовой антигипертензивной терапии следует считать >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД следует считать значения ниже указанных. (степень рекомендации – мнение экспертов, уровень доказательности – Класс Е)

6. У пациентов негроидной расы, включая тех у кого СД, с АГ в качестве стартовой терапии следует применять тиазидные диуретики, БКК, иАПФ или БРА (Таблица 2). (Степень рекомендации – средний, уровень доказательности – Класс В) Эта рекомендация отличается от JNC 7, в которой эксперты рекомендуют тиазидные диуретики как стартовую терапию для большинства пациентов.

Каждая из 4 групп препаратов, рекомендуемая экспертами, показала сравнительно одинаковые эффекты при оценке общей смертности, сердечнососудистых, цереброваскулярных исходов с одним исключением: сердечная недостаточность. Стартовая терапия тиазидными диуретиками была более эффективной, чем БКК или БРА (доказательство этому указано в дополнении к основному тексту рекомендаций), и БРА были более эффективны, чем БКК в улучшении исхода сердечной недостаточности. Не смотря на то, что эксперты признали важность этого факта, который должен учитываться при выборе стартовой терапии АГ, они пришли к выводу – его значимость не так велика в контексте всего исследования, чтобы исключить использование других классов препаратов для стартовой терапии. Также, эксперты признали, что доказательства были скорее в пользу контроля АД, а не конкретного фактора достижения этого контроля, как наиболее уместное соображение для этих рекомендаций.

Эксперты не рекомендуют бета-блокаторы для стартовой терапии АГ потому, что в одном из исследований использование бета-блокаторов привело к увеличению уровня первичных суммарных исходов сердечнососудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта по сравнению с использованием БРА. В другом исследовании, которое сравнивало бета-блокаторы и 4 группы рекомендуемых препаратов, бета блокаторы проявили свой эффект похоже на другие препараты или доказательств было недостаточно, чтобы сделать заключение.

Блокаторы α -рецепторов не рекомендованы для стартовой терапии АГ, так как в исследовании их использование по сравнению с диуретиками показало ухудшение цереброваскулярного, комбинированного сердечнососудистого исходов, сердечной недостаточности.

7. Для популяции негроидной расы, включая тех у кого СД, стартовую антигипертензивную терапию следует проводить с применением тиазидных диуретиков или БКК. (Степень рекомендации – средний, уровень доказательности для пациентов негроидной расы – Класс В; для пациентов негроидной расы с СД степень рекомендации – низкий, уровень доказательности – Класс С)

8. У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ХБП стартовую или дополнительную антигипертензивную терапию следует проводить с применением иАПФ или БРА для улучшения прогноза состояния почек. (Степень рекомендации – средний, уровень доказательности – Класс В)

Таблица 2

Дозировки антигипертензивных препаратов основанные на доказательной базе			
Препарат	Начальная доза	Целевая доза, мг	Количество приемов в сутки
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			
Каптоприл	50	150-200	2
Эналаприл	5	20	1-2
Лизиноприл	10	40	1
Блокаторы рецепторов альдостерона			
Эпосартан	400	600-800	1-2
Кандесартан	4	12-32	1
Лосартан	50	100	1-2

Дозировки антигипертензивных препаратов основанные на доказательной базе			
Препарат	Начальная доза	Целевая доза, мг	Количество приемов в сутки
Валсартан	40-80	160-320	1
Ирбесартан	75	300	1
Бета блокаторы			
Атенолол	25-50	100	1
Метопролол	50	100-200	1-2
Блокаторы кальциевых каналов			
Амлодипин	2,5	10	1
Дилтиазем ретард-ного действия	120-180	360	1
Нитрендипин	10	20	1-2
Тиазидные диуретики			
Бендрофлуметиазид	5	10	1
Хлорталидон	12,5	12,5-25	1
Гидрохлортиазид	12,5-25	25-50	1-2
Индапамид	1,25	1,25-2,5	1

9. Если целевое АД не достигнуто через месяц проведения терапии, следует увеличить дозу выбранного стартового препарата или добавить еще один препарат из рекомендации 6. Если целевое АД не может быть достигнуто использованием 2 препаратов, необходимо добавить третий из указанных выше и оттитровать. Не использовать иАПФ и БРА вместе у одного пациента. Если целевое АД не может быть достигнуто применением только препаратов из рекомендации 6 из-за противопоказаний или необходимости использования более 3 препаратов, для достижения целевого АД, могут быть использованы препараты других групп (Таблица 3). (степень рекомендации – мнение экспертов, уровень доказательности – Класс E)

Важным моментом является также то, что ослабление жесткости в отношении пороговых и целевых уровней АД в новых рекомендациях вовсе не означает, что практикующие врачи могут «смягчать» схемы лечения у пациентов, у которых достигнут эффективный контроль АД, в соответствии с рекомендациями JNC 7.

Авторы подчеркивают свое стремление быть предельно честными в отношении доказательной базы новых рекомендаций и настаивают на продолжении применения антигипертензивных схем у пациентов в рамках требований и алгоритмов прежних рекомендаций JNC 7, подтвердивших клиническую эффективность. Вместе с тем новые рекомендации дают практикующим врачам уверенность в правильности проводимой антигипертензивной терапии, если у пациента достигли уровня САД <150 мм рт. ст.

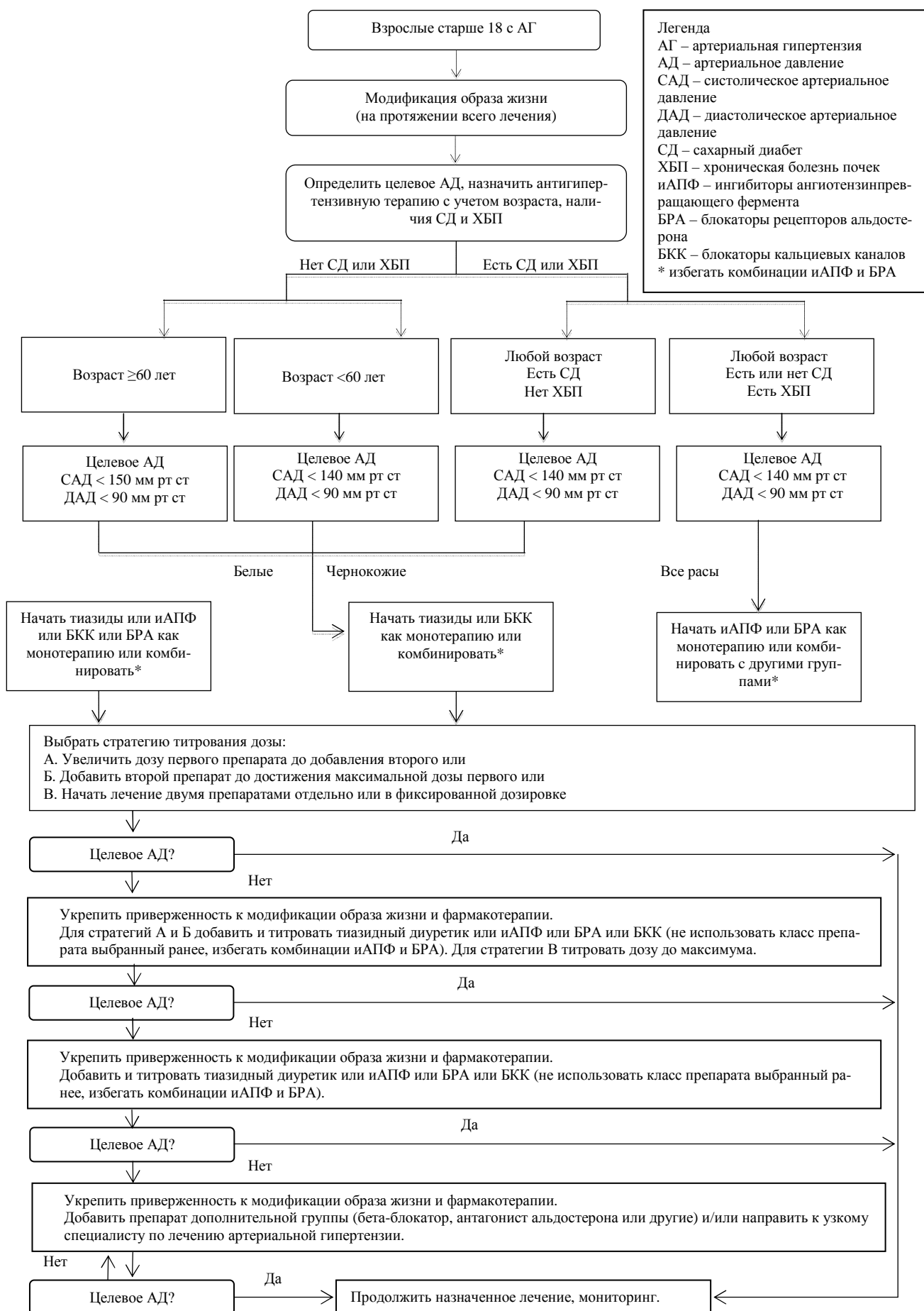
Осознавая вероятность возможной критики в адрес нового документа в связи с повышением порогового уровня САД до 150 мм рт. ст., что может маскировать реальные масштабы АГ в популяции, авторы уверены, что в данном случае работает «правило ограничения скорости» – неважно, какие пороговые

значения указаны, люди будут озадачены необходимостью контролировать уровни АД и соблюдать назначенные схемы лечения.

Литература

1. Bauchner H., Fontanarosa P.B. Golub R.M. (2013) Updated guidelines for management of high blood pressure: Recommendations, review, and responsibility. JAMA, December 18 [Epub ahead of print].
2. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. (2013) 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA, December 18 [Epub ahead of print].
3. Peterson E.D., Gaziano J.M., Greenland P. (2013) Recommendations for treating hypertension: What are the right goals and purposes? JAMA, December 18 [Epub ahead of print].
4. Sox H.C. (2013) Assessing the trustworthiness of the guideline for management of high blood pressure in adults. JAMA, December 18 [Epub ahead of print].
5. Wood S. (2013) JNC 8 at Last! Guidelines Ease Up on BP Thresholds, Drug Choices. Medscape, December 18

Алгоритм фармакотерапии больного АГ



ЭТИФОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА И ПОДГОТОВКА ОНКОБОЛЬНЫХ К АНЕСТЕЗИИ

Войновский Ю.В., Олжаев С.Т., Нурланова Г.Н.
Алматинский региональный онкологический диспансер, г.Алматы,
Республика Казахстан

Проведение современного анестезиологического пособия является актуальной проблемой. Постоянно предлагаются новые схемы и методики проведения анестезии. Целесообразно рассматривать анестезиологическое пособие комплексно, то есть совместно с предоперационной подготовкой, премедикацией и послеоперационным периодом.

В основе премедикации лежит надёжная защита от предоперационного эмоционального стресса, ведущего к развитию комплекса соматовегетативных расстройств, носящих название «церебро-висцеральный синдром эмоционального стресса», включающего в себя активацию симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, развитие гипердинамической реакции кровообращения и активацию метаболизма.

Премедикация не должна рассматриваться как введение чего-либо непосредственно перед операцией. Это более широкое понятие. Надёжная защита пациента от психоэмоционального стресса невозможна без назначения адекватной терапии за день до операции, а в некоторых случаях и за несколько дней [2, 3, 7].

Онкологические пациенты значительно отличаются от соматических больных, готовящихся к оперативным вмешательствам, по показателю эмоциональной лабильности [7]. За последние десятилетия получены данные о большой распространённости у больных с онкопатологией т.н. дезадаптивных состояний в ответ на серьёзное заболевание по типу нозогений [3]. Чем более объёмное вмешательство планируется, тем больше дизадаптация пациента. Анестезиологу в онкологической клинике приходится значительно чаще сталкиваться с тревожными расстройствами и депрессивными состояниями, чем в общехирургической [3, 7]. Таким образом, проблема адекватной премедикации в онкохирургии чрезвычайно актуальна.

В комплексе мероприятий по устранению предоперационного эмоционального стресса мы предлагаем использовать этифоксина гидрохлорид.

Этифоксина гидрохлорид является в терапевтических дозах анксиолитиком (от лат. *anxius* – тревожный и греч. *lysis* – расстворение) с наличием некоторого седативного эффекта. При одновременном назначении с лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему, отмечается потенцирование эффектов [4]. Показания к применению при проведении предоперационной подготовки – неврастенические состояния, связанные со стрессовыми расстройствами, которые сопровождаются тревогой, страхом и беспокойством, тревожно-фобические и вегетативные расстройства, что особенно часто проявляется у онкологических больных [4, 7].

Этифоксина гидрохлорид лишен значительного количества недостатков производных бензодиазепина – не оказывает негативного влияния на психомо-

торные функции, не вызывает вялости, сонливости, расслабления мышц, не влияет на восприятие информации [1, 4].

Цель исследования – определить возможность применения анксиолитика этифоксина гидрохлорид в комплексе средств премедикации у онкологических больных.

Материалы и методика. Исследование выполнялось у больных, сопоставимых по возрасту, соматическому статусу и характеру анестезиологического пособия, не имеющих сопутствующей патологии со стороны жизненно важных органов и систем.

Применялась тотальной внутривенной анестезии (ТВА) с искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ) или на спонтанном дыхании при таких операциях, как широкая секторальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией, радикальная мастэктомия по Мадену. Объёмные абдоминальные и торакальные вмешательства из исследования исключены.

Возраст больных колебался от 20 до 47 лет. Масса тела 58-70 кг, в среднем $66,1 \pm 2,2$. Все больные были женского пола. У всех пациентов уровень тревоги по шкале HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) ранжировался на 17-18 баллов (лёгкий уровень) [8].

Длительность оперативного вмешательства не превышала 1 часа 20 минут.

Все больные соответствовали I и II классу анестезиологического риска по ASA. Основные параметры клинической адекватности анестезии контролировали в течении операции с помощью монитора «Mindray PM 7000» (ЧСС, АД, ЭКГ, SPO₂).

В 1 группу вошли больные, где в комплекс предоперационной подготовки включён этифоксина гидрохлорид (стрезам®, производства Биокодекс, Франция) по следующей методике: по 1 капсуле 50 мг 2 раза в день (18 часов, 22 часа) за день до операции и в день операции 1 капсула 50 мг утром в 6 часов (всего 3 капсулы – 150 мг). Во второй группе больные в 22 часа перед операцией получали диазепам 10 мг внутрь. За 30 минут до операции в/м вводилось: промедол 2%-1,0; димедрол 1%-1,0; диазепам 2,0; атропин 0,007-0,008 мг\кг -0,1%-0,5. В основной группе было 10 больных, в контрольной- 12.

Тотальная внутривенная анестезия включала гипнотик пропофол, наркотический анальгетик фентанил, анестетик кетамин. Индукция пропофол 1,0-1,5 мг\кг, кетамин 2-3 мг\кг, фентанил 0,1 мг. Миоплегия достигалась введением мышечных релаксантов (листенона и пипекурония бромид в обычных дозировках). Поддержание анестезии осуществлялось фентанилом 0,3-0,35 мг\кг\час, пропофолом 5-6 мг\кг\час, кетамином 4-5 мг\кг\час.

Оценка эффективности премедикации проводилась по психоэмоциональному состоянию пациента перед операцией, наличию или отсутствию повышенной возбудимости, отрицательных эмоциональных реакций, бессонницы, страха, сонливости, а так же клиническим и вегетативным показателям эмоционального стресса (АД и ЧСС), цвету и влажности кожных покровов (таблица 1).

О степени защиты от психоэмоционального стресса наиболее объективно свидетельствуют показатели активности симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, которые широко используются для ана-

лиза эффективности премедикации по критерию гормонального ответа на стресс [5,6]. Для подтверждения объективности полученных результатов и оценки антистрессовой защиты определялся уровень кортизола и глюкозы в исходном состоянии за 1 день до операции, за 1 час до операции, после разреза и через 1 час после окончания операции (таблица 2 и 3).

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей гемодинамики по группам

этапы	показатели	1 группа (N=10)	2 группа (N=12)
исходные данные	САД (мм.рт.ст.)	120±10	122±10
	ДАД (мм.рт.ст.)	70±10	68 ±10
	ЧСС (в 1 мин.)	88±10	87 ±10
за час до операции	САД (мм.рт.ст.)	125± 10	126±10
	ДАД (мм.рт.ст.)	75± 5	72± 5
	ЧСС (в 1 мин.)	74± 5	75± 5
после разреза	САД (мм.рт.ст.)	121±5	120± 5
	ДАД (мм.рт.ст.)	85±5	84± 5
	ЧСС (в 1 мин.)	80± 5	82± 5
после операции	САД (мм.рт.ст.)	126±10	125± 10
	ДАД (мм.рт.ст.)	84± 10	85± 10
	ЧСС (в 1 мин.)	80± 5	84± 5

Таблица 2

Оценка изменения уровня глюкозы по группам (ммоль\л)

этапы\ группа	исходные данные	за час до операции	после разреза	после операции
Группа 1 (N=10)	4,8± 0,6	4,9± 0,2	5,7± 0,4	4,9± 0,5
Группа 2 (N=12)	4,9± 0,5	5,0± 0,3	5,8± 0,4	4,9± 0,6

Таблица 3

Оценка изменения уровня кортизола по группам (нмоль\л)

этапы\ группа	исходные данные	за час до операции	после разреза	после операции
Группа 1 (N=10)	450,165	420,133	470,115	352,455
Группа 2 (N=12)	460,320	472,572	481,568	357,701

Полученные результаты

1. Отмечается тенденция к нормализации следующих субъективных компонентов генерализованной тревоги, как спокойный сон, адекватное восприятие действительности, отсутствие сонливости, раздражительности, чувства страха.

2. Течение анестезии в обеих группах было стабильным.

3. В дозировке препаратов для проведения анестезии достоверно значимых различий не выявлено, посленаркозный период протекал без особенностей, психомоторного возбуждения не отмечено.

4. В биохимических показателях крови существенных отличий не выявлено. Уровень глюкозы на этапах исследования оставался в пределах допустимых величин в обеих группах.

5. После разреза происходило достоверное увеличение содержания кортизола в крови в обеих группах, хотя эти изменения находились в пределах допустимых величин (нормальные показатели кортизола-230-750 нмоль\л., т.е. 470 ± 170 нмоль\л). В дальнейшем уровень кортизола снижался в обеих группах.

6. В контрольной группе больных, получавших диазепам внутрь в дозировке 10 мг перед сном, у 3 из 12 больных (25%) утром в день операции отмечен целый ряд нежелательных явлений лёгкой степени тяжести (сонливость, некоторая заторможенность, головная боль).

При применении препарата этифоксина гидрохлорид каких либо аллергических реакций, осложнений и побочных эффектов мы не наблюдали.

Выводы

Этифоксина гидрохлорид проявляет высокую анксиолитическую активность, отсутствует отрицательный эффект на течение анестезии и раннего послеоперационного периода, может рассматриваться, как альтернатива применяющимся в настоящее время для подготовки к оперативным вмешательствам таблетированным препаратам бензодиазепинового ряда. Преимуществом этифоксина гидрохлорида перед традиционно применяемыми препаратами бензодиазепинового ряда (диазепамом) является то, что он не входит в список наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров.

Таким образом, по нашему мнению, возможно применение препарата этифоксина гидрохлорид у больных при подготовке к оперативным вмешательствам под общей анестезией.

Литература

1. Бурчинский С.Г. Анксиолитики в кардиологической практике // Медицинская газета «Здоровая Украина», 2009; №11-1: 30-31.
2. Вальдман А.В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции // Вести АМН СССР. 1980.-№ 9.-С.11-17.
3. Володин Б.Ю., Петров С.С., Куликов Е.П. Психиатрия и психотерапия в онкологической практике. Учебное пособие // Ряз. гос. мед. ун-т им. акад. И.П.Павлова. – Рязань: РИО РГМУ, 2006. – 83 с.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СТРЕЗАМ®.
5. Михельсон В.А., Острейков И.Ф., Попова Т.Г. и др. Сравнительная оценка различных видов премедикации с применением кетамина у детей // Анест. и реаниматолог.1980.№3.С.22-25.
6. Осипова Н.А., Большакова Т.Д., Селезнева А.И., Винницкая Э.Б. Комплексный метод оценки эффективности премедикации // Сов.мед.-1976.-№12.-С.101-107.
7. Русина Н.А. Адаптационные ресурсы пациентов онкологической клиники. Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011.Vol.1.issue 7, P 92-94.
8. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating// Br J.Med.Psychol.-1959.-Vol.32.- P.50-55.

Резюме

ЭТИФОКСИНА ГИДРОХЛОРИД И ПОДГОТОВКА ОНКОБОЛЬНЫХ К АНЕСТЕЗИИ

Войновский Ю.В., Олжаев С.Т., Нурланова Г.Н.

Алматинский региональный онкологический диспансер

В данной статье представлен первый опыт применения анксиолитика этифоксина гидрохлорида для предоперационной подготовки онкохирургических больных. Этифоксина гидрохлорид проявляет высокую анксиолитическую активность, отсутствует отрицательный эффект на течение анестезии и раннего послеоперационного периода, может рассматриваться, как альтернатива применяющимся в настоящее время для подготовки к оперативным вмешательствам таблетированным препаратам бензодиазепинового ряда.

Ключевые слова: этифоксина гидрохлорид, премедикация, онкохирургия.

Summary

ETIFOXINE HYDROCHLORIDE & PREMEDICATION TO ANESTHESIA IN ONCOLOGICAL SURGERY

Voinovskiy Y. V., Olzayev S.T., Nurlanova G.N.

Almaty Regional Oncological Hospital, Kazakhstan

Current article summarized the first experience of application anxiolytic etifoxine hydrochloride in oncological surgery for preoperative patients. Etifoxine hydrochloride exhibits high anxiolytic activity. There is no negative effect for course of anesthesia and early postoperative period. That could be considered as an alternative to the currently applicable for preparation to surgical intervention tablet formulation of benzodiazepine series.

Key words: etifoxine hydrochloride, premedication, oncological surgery.

НОВЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

В. Н. Гончаренко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца;

Кафедра акушерства и гинекологии №3, г. Киев,

Гиперпластические процессы эндометрия занимают особое место в структуре гинекологической заболеваемости. Высокая распространенность данной патологии, связь с различными нарушениями менструального цикла и эндокринопатиями, риск предраковых изменений и рака эндометрия – все это определяет актуальность проблемы лечения гиперпластических процессов слизистой оболочки матки.

Клинический интерес к данной проблеме обусловлен также, высокой частотой рецидивирования, которая составляет по данным ряда авторов до 30%, а также тем фактом, что большинство обращений к гинекологу в пери- и постменопаузальном периоде связаны с пролиферативными процессами эндометрия, что ухудшает качество жизни, ведет к временной нетрудоспособности [1,2,3]. При этом надо учитывать, что женщина в данный возрастной период – это женщина часто с высоким профессиональным и социальным статусом, следовательно, улучшение качества жизни таких женщин представляет большую социальную значимость [2,3].

Важно подчеркнуть, что больные с ГПЭ в пери- и постменопаузальном возрастном периоде составляют группу высокого риска по развитию рака эндометрия, поэтому своевременное лечение является эффективным методом профилактики рака эндометрия, дает возможность снизить заболеваемость раком тела матки. Пациентки в указанном возрастном периоде соматически отягощены, многие имеют сочетанную экстрагенитальную патологию, что делает использование традиционных методов гормонального лечения невозможным [1].

В последние годы значительно расширился арсенал гормональных препаратов, применяемых для лечения гиперпластических процессов эндометрия, однако, у ряда больных имеются противопоказания для их применения, а у других их использование сопровождается разнообразными осложнениями, в частности, изменениями в системе гемостаза, нежелательным воздействием на эндокринную систему, вирилизацией, диспепсическими явлениями и пр [3, 4].

При неэффективности гормональной терапии или при наличии противопоказаний к ее проведению, методом выбора для больных с ГПЭ, особенно в сочетании с миомой матки или аденомиозом, до недавнего времени считалось хирургическое лечение в объеме гистерэктомии. Однако каким бы доступом не выполнялась данная операция, она и по сей день остается травматичной, сопровождающейся значительным числом осложнений и высокой частотой функциональных расстройств в послеоперационном периоде [4,5].

Последние годы, с внедрением в практику новых эндоскопических технологий существенно расширился диапазон методов оперативного лечения для

больных данной категории, особенно имеющих сопутствующую соматическую патологию. Одним из таких инновационных методов лечения является абляция эндометрия, сущность которого заключается в гистероскопическом удалении базального слоя с целью достижения аменореи [1,3,4].

Целью нашего исследования явилось разработка и внедрение методики оперативного лечения больных с ГПЭ с использованием гистероскопической абляции эндометрия.

Материалы и методы. Нами обследовано 67 женщин в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст составил $58,2 \pm 7,3$ лет), находившихся на лечении в клинической больнице «Феодания» с ГПЭ за период 2009-2012 года. Всем больным проводилось общеклиническое обследование в соответствии с регламентирующими стандартами МЗ Украины. Анализ соматической патологии установил, что чаще всего женщины с заболеваниями эндометрия имели патологию сердечнососудистой системы – у 42 (62,7%) женщин, гепато-билиарной системы – у 38 (56,7%) пациенток, урологическую патологию – в 19 (28,4%) наблюдений. Заслуживает внимания группа женщин с эндокринными заболеваниями, так метаболический синдром, ожирение, патология щитовидной железы, сахарный диабет наблюдались у 48 (71,6%) женщин, что было необходимо учитывать при дальнейшей лечебной тактике. Диагностическое обследование проводилось с использованием ультразвукового сканирования, в том числе с технологией 3D\4D аппаратом «Simens» (Германия), гистерорезектоскопия выполнялась гистерорезектоскопом фирмы «KarlStorz» (Германия).

На первом этапе характер патологического процесса в эндометрии определялся путем проведения диагностической гистроскопии с обязательным выскабливанием стенок полости матки с патогистологической верификацией диагноза. На втором этапе проводилась гистероскопическая абляция эндометрия с последующим динамическим наблюдением. В течение года проводили УЗИ-контроль состояния эндометрия с определением М-эха (через 1, 3, 6 и 12 месяцев после гистерорезектоскопии), уточнялся характер менструальной функции.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что по полипы эндометрия были обнаружены у 34 (50,7%) больных, у 33(49,3%) пациенток была выявлена гиперплазия эндометрия. Продолжительность оперативного вмешательства составила в среднем $34,7 \pm 9,3$ минуты, длительность госпитализации $3,5 \pm 1,2$ суток.

Критерием эффективности была радикальность удаления патологически измененных тканей, отсутствие рецидивов патологических процессов в эндометрии. Наши исследования показали, что при использовании методики гистероскопической абляции эндометрия у 59 (88,1%) больных отмечалось отсутствие эндометрия в динамике по данным УЗИ и уменьшение размеров матки относительно первоначальных. При динамическом контрольном обследовании к 6-му месяцу было установлено, что у 8 (11,9%) женщин М-эхо было увеличено и/или наблюдались кровяные выделения из половых путей, что явилось поводом для проведения контрольной гистероскопии с целью уточнения состояния полости матки и выяснения причины рецидива патологического процесса.

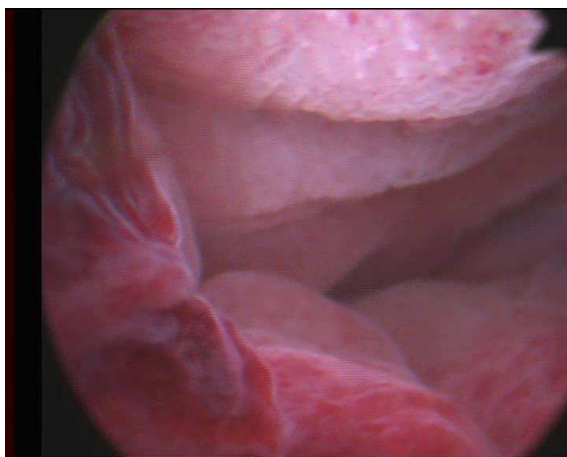


Рис. 1. Гистероскопическая картина простой гиперплазии эндометрия



Рис. 2. Фиброзный полип эндометрия

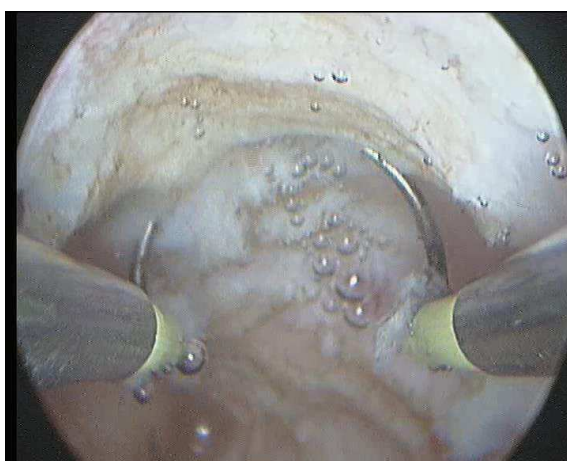


Рис. 3. Абляция эндометрия петлевым электродом

При контрольной гистероскопии было установлено, что полость матки была заполнена синехиями желтовато-белого цвета, рассечение которых произведено при помощи клювовидного электрода. Среди 8 (11,9%) больных у 6 (8,9%) пациенток обнаружена ткань эндометрия в области трубных углов матки, также в 2 (3,0%) наблюдениях эндометрий локализовался в зоне перешейка. Регенерировавший эндометрий представлял собой единичные островки розово-

го цвета, окруженные рубцовой тканью. Всем больным была выполнена повторная резекция эндометрия.

Причиной рецидива патологического процесса, по данным нашего исследования, явилось несколько факторов, а именно – недостаточная резекция и электродеструкция углов матки, в связи с анатомическими особенностями (глубокие углы, наличие фиброматозных узлов, деформирующих область углов матки), а также недостаточная деструкция области устьев маточных труб шариковым электродом и шеечно-перешеечного сегмента матки петлевидным электродом. Анализ проделанной работы позволил нам выделить группу риска по возникновению рецидива ГПЭ на этапе обследования, и в дальнейшем внести коррективы в оперативную технику проведения гистероскопической абляции эндометрия.

Выводы

1. Гистероскопическая абляция позволяет значительно уменьшить число радикальных вмешательств, является менее травматичным, органосохраняющим оперативным лечением, сокращающим длительность операции и послеоперационного периода, позволяет избежать риска развития осложнений, связанных с длительным наркозом.

2. Предоперационный анализ данных ультразвукового исследования позволяет провести моделирование предстоящей операции, установить анатомические особенности патологического процесса, профилактировать интраоперационные осложнения, выделить зоны риска по развитию рецидива.

3. Адекватно выполненная абляция эндометрия является альтернативой, как длительному гормональному, так и радикальному оперативному лечению гиперпластических процессов эндометрия в пери- постменопаузальном периоде.

Литература

1. *Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьский Я.М., Гончаренко В.М.* Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрію у жінок репродуктивного віку // Таврический медико-биологический вестник. – Том 15, № 2, част 2 (58). – С. 20.

2. *Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьский Я.М., Гончаренко В.М.* Діагностичний алгоритм втунішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії в жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54-56. – 1992. – № 3. – С. 3-7.

3. *Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф. соавт.* Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрит // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5-12.

4. *Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Нефф Е.И., Скорнякова М.Н.* Оказание медицинской помощи с гиперпластическими процессами эндометрия. // Пособие для врачей. Екатеринбург, 2008 – 71 с.

5. *Beniuk V., Vyniarsky Y., Goncharenko V. et al* // Personalized treatment strategy for atypical endometrial hyperplasia with regards to age, comorbidities and endometrial receptor status. EPMA Journal 2014, 5/ (Suppl 1):A40. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A40/abstract>

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ АДІПОНЕКТИНЕМІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Деримедвідь Л.В., Снігурська І.О., Грозна Л.М., Хіжняк В.М.,
Завгородній О.О., Зівзах М.В.

Державна установа «Інститут терапії імені Л.Т. Малої
НАМН України», (м. Харків),

Національний фармацевтичний університет, (м. Харків),
Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неінфекційним захворюванням людства і в більшості клінічних випадків асоціюється з цілою низкою метаболічних порушень. При поєднанні АГ з абдомінальним ожирінням (АО) та порушенням вуглеводного обміну ризик розвитку серцево-судинних ускладнень збільшується в два рази [1-3, 5]. На теперішній час вивчення ролі адипокінів є одним із ефективних підходів до поглибленого розуміння складних механізмів розвитку цих метаболічних порушень. Адипонектин є специфічним продуктом клітин жирової тканини. Встановлено, що адипонектин має багато позитивних з фізіологічної точки зору властивостей: він поліпшує чутливість тканин до інсуліну, сприяє нормалізації обміну ліпідів і знижує гіперліпідемію, суттєво знижує активність прозапальних факторів. У цілому ефекти адипонектину кваліфікуються як антидіабетичні, протизапальні і антиатерогенні [1, 3, 5].

З урахуванням вищевикладеного, актуальним питанням є вивчення можливості підвищення продукції адипонектину у хворих з метаболічним синдромом за допомогою сучасних медикаментозних методів лікування. У зв'язку з цим, метою даного дослідження було вивчення впливу комбінованого лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (і-ІАПФ) периндоприлом, тіазидоподібним діуретиком індапамідом та кардіоселективним β – адреноблокатором з NO-активністю небівололом на тлі гіполіпідемічної терапії статином на рівні адипонектину в сироватці крові обміну у хворих на АГ.

Матеріали і методи. Обстежено в 57 хворих на есенціальну АГ (32 чоловіків та 25 жінок) віком від 28 до 56 років. АГ 1 ступеня діагностована у 12 хворих (21%), АГ 2 ступеня – у 45 хворих (79%), (відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ, 2011 р.). Тривалість гіпертензивного анамнезу у обстежених хворих була від 2 до 13 років. У 32 хворих (55%) діагностовано АО (окружність талії (ОТ) у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см), у 44 хворих на АГ (77 %) виявлено раннє порушення вуглеводного обміну – порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Дисліпідемія (ДЛП) була діагностована у 55 (98%) хворих. При цьому гіперхолестеринемія виявлена у 5 (9%) хворих, гіпертригліцеридемія – у 8 (24 %) хворих, комбінована ДЛП – у 41 (67%) хворого. При стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень у обстежених хворих на АГ (відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2011) «помірний» ризик був визначений у 13 (23 %) хворих, «високий» – у 36

(63%) хворих, «дуже високий» – у 9 (15%) хворих. Всім хворим проводили загальне клінічне обстеження. Дослідження проводили до і після 16-ти тижневого курсу лікування. Хворі на АГ були поділені на 2 підгрупи, в залежності від варіанту комбінованої антигіпертензивної терапії. Перший (I) варіант терапії: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) периндоприл – 5-10 мг на добу та тiazидоподібний діуретиком індапамідом в дозі 1,5 мг на добу. Другий (II) варіант терапії включав периндоприл в дозі 5-10 мг на добу в поєднанні з кардіоселективним бета-адреноблокатором з NO-активністю небівололом в дозі 5 мг на добу з додаванням тiazидоподібного діуретика індапаміду в дозі 1,5мг на добу, декілька разів на тиждень. Перший та другий варіант терапії проводили на тлі застосування гіполіпідемічної терапії аторвастатином в дозі 10 мг на добу. Медикаментозна терапія у хворих на АГ проводилась на тлі рекомендацій стосовно раціональної дієти із зниженням загального калоражу та виключенням із раціону вуглеводів, які легко засвоюються, особливо це стосувалось хворих на АГ з АО чи ПТГ. До обстеження не включали хворих на ЦД.

Результати та їх обговорення. Аналіз антигіпертензивної ефективності 16-ти тижневої терапії у хворих на АГ виявив суттєву антигіпертензивну дію обох варіантів терапії. Так після проведення першого варіанту комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії у хворих на АГ цільові рівні артеріального тиску (АТ) були досягнуті у 20 хворих, що становило 63% від кількості хворих в даній підгрупі. У хворих на АГ, які отримували другий варіант лікування цільові рівні АТ були досягнуті у 22 пацієнтів (88%), що було достовірно більше, ніж після першого варіанту терапії ($P < 0,05$). Проаналізувавши ефективність двох варіантів антигіпертензивної терапії у хворих на АГ в підгрупах з АО та без АО, встановили, що у хворих на АГ з АО при першому варіанті терапії цільові рівні АТ було досягнуто у 75% хворих і у 83% хворих після II варіанту терапії. В підгрупах хворих на АГ без АО достовірних відмінностей у відсотках досягнення цільових рівнів АТ після різних варіантів терапії не було виявлено.

Проведена протягом 16 тижнів комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапії наступним чином вплинули на рівень адипонектину в крові обстежених хворих на АГ.

У хворих на АГ, яким проводився перший варіант терапії рівень адипонектину в сироватки крові достовірно збільшився у чоловіків в цілому по підгрупі – від $(9,9 \pm 0,85)$ нг/мл до $(12,05 \pm 0,88)$ нг/мл ($p < 0,05$) і достовірно не змінився у жінок. У хворих на АГ, яким проводився другий варіант терапії, рівень адипонектину в сироватці крові достовірно зріс і у чоловіків (від $(6,93 \pm 0,68)$ нг/мл до $(9,89 \pm 0,91)$ нг/мл, $p < 0,05$), і у жінок (від $(7,65 \pm 0,82)$ нг/мл до $(12,59 \pm 1,09)$ нг/мл, $p < 0,05$). При цьому треба відмітити, що ступінь приросту рівня адипонектину в сироватці крові був достовірно вищим у хворих після проведення другого варіанту терапії, ніж після першого. Так приріст рівня адипонектину в сироватці крові у хворих після першого варіанту терапії склав у чоловіків: $+(29,4 \pm 0,9)\%$, у жінок: $+(18,2 \pm 0,46)\%$; після другого варіанту терапії – у чоловіків: $+(46,6 \pm 0,87)\%$, $p < 0,05$, в порівнянні з першим варіантом терапії), у жінок: $+(67 \pm 0,69)\%$, $p < 0,05$ – в порівнянні з першим варіантом терапії).

Рівні адипонектину крові у хворих на АГ з АО і у хворих на АГ без АО в динаміці антигіпертензивної терапії

Групи хворих	1 варіант терапії		% приросту	2 варіант терапії		% приросту
	До лік	Після лік		До лік	Після лік	
ГХ + АО						
Чол.	9,14±0,85	11,38±0,88	25,5±0,76*	7,03±0,68	10,3±0,91	46,5±0,2**
Жін	11,29±1,23	12,56±0,88	9,8±0,23*	7,45±0,9	12,32±1,02	65,4±0,54**
ГХ -АО						
Чол.	12,37±1,49	14,24±1,18	17,6±0,8*	5,51±1,7	7,2±2,53	30,9**
Жін	10,96±1,3	13,45±1,21	22,7±0,54*	8,45±2,01	13,67±4,34	61,8**

P – достовірність різниці показників до та після лікування:

*- P>0,05; ** – P<0,05

Провівши детальний аналіз зміни рівнів адипонектину під впливом лікування двома варіантами антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії в підгрупах, в залежності від наявності АО, виявлені деякі особливості. Так у підгрупах хворих на АГ як з АО, так і без АО після першого варіанту терапії підвищення рівнів адипонектину крові (у чоловіків, і у жінок) не носило достовірного характеру. Також необхідно відзначити, що після першого варіанту терапії у хворих на АГ жінок з АО відмічено менш суттєвий приріст рівня адипонектину, ніж у жінок без АО (табл.1). Лише другий варіант терапії у хворих на АГ з АО і у хворих на АГ без АО призводив до достовірного зростання продукції адипонектину, як у чоловіків, так і у жінок (табл.1).

З метою з'ясування внеску зміни маси тіла у виявлені зміни показників АТ, рівнів адипонектину крові та параметрів вуглеводного і ліпідного обміну у хворих на АГ під впливом терапії, були проаналізовані зміни маси тіла через 16 тижнів після початку лікування. Достовірних змін вказаного показника у хворих на АГ виявлено не було. Разом з тим, відмічено, що у хворих, які отримували перший варіант терапії, маса тіла в цілому зменшилась: у чоловіків на 4,0±0,64%, у жінок – на 3,5±0,59%. У хворих, яким проводився другий варіант терапії, маса тіла також в цілому зменшилась: у чоловіків – на 4,0±0,95%, а у жінок – на 5,0±0,01%. Однак, встановлено, що у випадках, коли маса тіла зменшувалась більше, ніж на 6%, у хворих на АГ це супроводжувалось достовірним зниженням ІР та збільшенням рівня адипонектину, як при першому, так і при другому варіанті лікування, але % приросту адипонектину при другому варіанті терапії був більшим.

Підсумовуючі отримані в роботі дані, треба відмітити наступне. Застосування раціональних комбінацій сучасних антигіпертензивних препаратів першої лінії: і-АПФ периндоприлу, тiazидоподібного діуретику індапаміду та бета-блокатора з NO активністю – небівололу в поєднанні із статином – аторвастатином, на тлі дотримання дієтичних рекомендацій у хворих на АГ, має високу антигіпертензивну ефективність, призводить до суттєвого покращання стану

вуглеводно і ліпідного обмінів. Тільки після другого варіанту антигіпертензивної терапії відмічено достовірне зниження ІР. Особливо це важливо у хворих на АГ з АО та початковим порушенням вуглеводного обміну.

Важливе значення мають отримані нами дані про вплив комбінованої терапії на рівні адипонектину в крові у хворих на АГ. Виявлено, що комбінована антигіпертензивна терапія периндоприлом, небівололом з додаванням індапаміду в більшій мірі підвищує рівень адипонектину в крові і у чоловіків, і у жінок, ніж терапія периндоприлом та індапамідом. Необхідно відзначити, що достовірне підвищення рівня адипонектину в крові після терапії було відмічено тільки в підгрупах хворих на АГ, у яких було виявлене достовірне зниження індексу ІР, а саме: у чоловіків при першому варіанті терапії і у чоловіків і жінок при другому варіанті терапії. Наявність АО у хворих на АГ знижувала ступінь позитивного впливу терапії на продукцію адипонектину, особливо у жінок після першого варіанту терапії. Застосування в комбінованій терапії у хворих на АГ аторвастатину, як і незначна редукція маси тіла за тривалий період лікування, можуть робити свій внесок у підвищення продукції адипонектину, що особливо важливо у хворих на АГ з АО чи ПТГ.

Висновки:

1. Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом, індапамідом в поєднанні з небівололом і індапамідом на тлі застосування гіполіпідемічного препарату аторвастатину у хворих на АГ приводила до досягнення цільових рівнів АТ у більшості хворих і до покращання показників вуглеводного та ліпідного обміну.

2. Антигіпертензивна терапія периндоприлом і індапамідом у поєднанні з небівололом на тлі застосування аторвастатину у хворих на АГ супроводжувалась достовірним підвищенням рівнів адипонектину і у чоловіків, і у жінок, а терапія без небіволулу – тільки у чоловіків. Наявність АО знижувала ступінь позитивного впливу терапії на продукцію адипонектину.

3. Результати проведеного дослідження вказують на те, що перспективним напрямком в лікуванні АГ є пошук шляхів підвищення рівня адипонектину в сироватці крові, що дасть змогу зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та ЦД 2 типу.

Список літератури

1. Бабак О. Я., Клименко Н. Н. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С. 94-100.

3. Вербовой А.Ф. Скудаева Е.С. Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентность у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.// Медицинский альманах.-2011.-№5.-С.164 – 166.

4. Горшунська М.Ю. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атеросклерозу./ М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Н.С. Красова та ін. // Ендокринологія.-2007.-Т.12.-№2.-С.252-261.

4. Догадин С.А. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена / С. А. Догадин, М. В Екимова, Л. Н.Боева, Л. А. Чапышева // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 6. – С. 3–7.

5. Djaberi R. Low plasma adiponectin is associated with obstructive coronary disease in asymptomatic patients with diabetes /R. Djaberi, J.D. Schuijf, C.J. Roos., [et.al.]// European Heart Journal.-2010.-Vol.31(Abstract Supplement).-P.253

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАТОВ ИЗ ВИНОГРАДА СО СТЕВИЕЙ НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Загайко А.Л., Войтенко Е.И., Красильникова О.А.
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Последнее десятилетие ознаменовалось увеличением частоты эндокринных патологий во всем мире. Среди эндокринных заболеваний особое место занимает сахарный диабет (СД), являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Дефицит инсулина (СД 1 типа) или инсулиновая резистентность (СД 2 типа) способствуют развитию окислительного стресса, который в свою очередь прямо или опосредованно приводит к развитию сосудистых осложнений. На сегодняшний день сахарный диабет как первого, так и второго типа, в определенном смысле представляет собой неизлечимое заболевание, и вполне естественно, что значение профилактики и лечения данной патологии в подобной ситуации возрастает. По данным ВОЗ (2012 год) в мире насчитывается 160 млн. больных сахарным диабетом, из них 85-90 % болеют сахарным диабетом второго типа. Сахарный диабет – глобальная проблема для здравоохранения всех стран мира и для населения всех возрастов и является приоритетом первого ряда среди проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением.

Больные сахарным диабетом того или иного типа часто страдают от разнообразных осложнений этого недуга, а также от сопутствующих заболеваний. Нередко при сахарном диабете развиваются различные заболевания печени.

Развитие СД негативно сказывается на состоянии гепатобилиарной системы, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию хронических заболеваний печени. Заболевания печени при сахарном диабете диагностируются как у больных сахарным диабетом первого типа, так и у лиц, страдающих инсулиннезависимым диабетом, однако характер поражения печени в этих случаях, как правило, разный.[1].

В основе патогенеза СД лежат три эндокринных дефекта: нарушение продукции инсулина, инсулинорезистентность и нарушенный ответ печени на инсулин, не приводящий к торможению глюконеогенеза.[3].

В условиях инсулинорезистентности в кровоток, а именно – в портальную вену, выбрасывается значительное количество неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). По портальной вене избыток НЭЖК кратчайшим путем поступает в печень, где они должны утилизироваться. Главный путь утилизации НЭЖК в этих условиях— синтез триглицеридов.

Традиционная терапия сахарного диабета основана на применении сахароснижающих препаратов и инсулина. В тоже время, поступление ксенобиотиков в организм человека является мощным активатором процессов микросомального, а, следовательно, и свободнорадикального окисления. Увеличение продукции активных форм кислорода, активация процессов перекисного окисления в настоящее время рассматриваются как возможные причины возникно-

вения СД [2]. Однако в последнее время растет интерес к поиску веществ природного, в особенности растительного происхождения. Растительные полифенолы нормализуют содержание глюкозы, инсулина, жирных кислот и триацилглицеринов у крыс с экспериментальным диабетом первого типа.

Кроме того, имеются многочисленные литературные данные о позитивном влиянии гликозидов из стевии на состояние углеводного обмена при СД. Исходя из этого, целью настоящей работы было исследование влияния полифенольного концентрата, полученного из семян винограда, с добавлением стевии, на состояние липидного обмена на модели СД1 и СД2.

Материалы и методы исследования. Эксперименты по изучению гипогликемической, липотропной, антиоксидантной и гепатопротекторной активности проводили на белых беспородных крысах – самцах, массой 180–220 г, содержащихся на стандартном рационе вивария НФаУ.

СД1 у животных вызывали путем одноразового внутрибрюшинного введения раствора стрептозотоцина (СТЦ) («Sigma», США) в 1 М цитратном буфере рН 4,5 в дозе 55 мг/кг массы тела. Развитие диабета контролировали измерением уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс. Диагноз диабет был поставлен после того, как уровень глюкозы в сыворотке крови, взятой натощак, было больше 14 ммоль/л. СД2 моделировали содержанием животных на диете с высоким уровнем фруктозы (60 г/ на 100 г диеты) в течение 60 дней. Полифенольный концентрат, содержащего экстракт стевии (ПКС) вводили внутривентрикулярно. Доза фенольных соединений, 9 мг/100 г массы тела, была рассчитана на основе данных

После этого крысы были распределены на 6 экспериментальных групп по 7 крыс:

1-я группа – интактные животные;

2-я группа – животные с СД1;

3-я группа – животные с СД1, которые через 30 дней в течение 15 дней получали ПКС;

4-я группа – животные, с СД2.

5-я группа – животные с СД2, которые с 45 дня в течение 15 дней получали ПКС;

6-я группа – животные, которые в течение 15 дней получали ПКС;

После окончания эксперимента животных декапитировали. Кровь собирали для получения сыворотки. Печень перфузировали холодной средой выделения (0,25 М сахароза в 0,025 М трис-НСl, рН 7,5), гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера из расчета 1 г печени в 2 мл среды выделения. Все манипуляции с животными проводили под хлоралозо-уретановым наркозом. Содержание глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с использованием стандартных наборов реактивов. Содержание инсулина в сыворотке крыс определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов. Содержание триацилглицеринов (ТГ) определяли с помощью стандартного набора реактивов. Содержание свободных жирных кислот (СЖК) определяли по реакции их медных солей с диэтилдитиокарбаматом.

Концентрацию глицеридов определяли с помощью стандартного ферментативного набора фирмы «KONE» (Финляндия).

Содержание холестерина (ХС) определяли с помощью стандартных ферментативных холестеролоксидазных наборов фирмы «Boehringer Mannheim Gmb diagnostica» (Германия).

Концентрацию общих липидов определяли с помощью стандартного набора EagleDiagnostics (США) – реакция с ванилиновым реактивом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием вариационной статистики (ANOVA). $P < 0,05$ – статистически достоверные различия.

Результаты исследований и их обсуждение. Безопасность лекарственных средств является одним из важнейших условий их применения в медицинской практике. Одной из важнейших задач экспериментальной фармакологии является создание средств, обеспечивающих выразительный терапевтический эффект и одновременно проявляющих минимальное негативное влияние на организм. Поэтому определение параметров острой токсичности новых субстанций составляет начальный этап доклинических исследований и должно предшествовать изучению их фармакологических свойств, именно по результатам токсикологических до-исследований должно осуществляться отбор субстанций для дальнейшего изучения.[3].

Экспериментальным животным внутрижелудочно вводили исследуемый концентрат полифенолов в дозах 500, 1000, 2000 и 5000 мг/кг (в пересчете на сумму полифенолов). Большой объем вводимой жидкости делал невозможным дальнейшее увеличение дозы, при этом гибель животных не регистрировали.

Нами было обнаружено, что исследованный ПКС относится к классу «практически нетоксичных веществ» по классификации К.К. Сидорова.

У больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа, нарушения липидного обмена встречаются значительно чаще и степень дислипидемии более выражена по сравнению с аналогичными нарушениями, выявляемыми у больных диабетом 1 типа. Для большинства больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с нарушениями липидного обмена одной компенсации углеводного обмена недостаточно для нормализации повышенного содержания холестерина, триглицеридов и других показателей липидного обмена, что подтверждается тщательно спланированными и проведенными исследованиями. В этой связи, большинству больных сахарным диабетом 2 типа наряду с применением сахароснижающей терапии приходится назначать различные лекарственные препараты, влияющие на нормализацию липидного обмена. [4].

Содержание животных на диете, обогащенной фруктозой, моделирует состояние инсулинорезистентности и приводит к развитию СД2. Известно, что фруктоза не вызывает усиления секреции инсулина, необходимого для утилизации других углеводов пищи и в печени становится субстратом липогенеза. Содержание животных на рационе, обогащенном фруктозой, приводит к развитию резистентности к инсулину, нарушению поступления глюкозы в клетки, гиперинсулинемии, гипертриацилглицеринемии, артериальной гипертензии у экспериментальных животных. Фруктозная нагрузка также приводит к ускорению синтеза триацилглицеринов *de novo*, а также увеличению уровня свободных жирных кислот, которые могут активировать ключевой фермент гликогенолиза – глюкозо-6-фосфатазу и, тем самым, увеличивать образование глюкозы в печени, что вносит вклад в увеличение гипергликемии.

Исходя из этого, следующим этапом нашей работы было определение показателей метаболизма липидов в печени и сыворотке крови крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Влияние ПКС на содержание липидов в печени и сыворотке крови крыс с СД1 (M±m, n=7)

Показатель	Интакт	СД1	СД1+ПКС	ПКС
В ткани печени				
ОЛ, мг/г ткани	171,71±7,88	289,76±13,39*	259,69±4,91*/**	169,67±5,93
ХС, ммоль/г	17,78±2,05	16,67±2,62*	19,01±2,62*/**	18,63±3,02
ТАГ, мг/г	6,17±0,17	13,29±1,21*	12,68±0,87*/**	5,99±0,88
СЖК, ммоль/г	4,13±0,57	6,93±0,45*	5,58±0,47*/**	4,69±0,57
ОФЛ, ммоль/г	42,67±2,05	24,78±2,62*	37,98±2,62*/**	43,78±2,67
В сыворотке крови				
ОЛ, мг/мл	1,87±0,08	2,77±0,24*	2,43±0,10*/**	1,88±0,10
ХС, ммоль/л	5,72±0,34	6,31±0,80*	6,43±0,49*	5,75±0,49
ТАГ, мг/мл	0,51±0,17	1,69±0,13*	1,29±0,98*	0,58±0,98
СЖК, ммоль/л	1,30±0,14	2,02±0,19*	1,86±0,49	1,65±0,49
ОФЛ, ммоль/л	12,93±0,53	7,24±0,53*	8,43±0,69*/**	13,93±0,69

Примечания:

* – отклонения достоверны относительно интактного контроля;

** – отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Таблица 2

Влияние ПКС на содержание липидов в печени и сыворотке крови крыс с СД2 (M±m, n=7)

Показатель	Интакт	СД2	СД2+ПКС	ПКС
В ткани печени				
ОЛ, мг/г ткани	171,71±7,88	259,74±13,39*	209,68±4,91*,**	169,67±5,93
ХС, ммоль/г	17,78±2,05	29,66±2,62*	22,97±2,62*/**	17,63±3,02
ТАГ, мг/г	6,17±0,17	13,75±1,21*	9,67±0,87*/**	5,99±0,88
СЖК, ммоль/г	4,13±0,57	7,53±0,45*	5,34±0,47*/**	4,69±0,57
ОФЛ, ммоль/г	42,67±2,05	18,72±2,62*	25,96±2,62*/**	43,78±2,67
В сыворотке крови				
ОЛ, мг/мл	1,87±0,08	2,63±0,24*	2,13±0,10*/**	1,88±0,10
ХС, ммоль/л	5,72±0,34	9,58±0,80*	9,77±0,49*	5,75±0,49
ТАГ, мг/мл	0,51±0,17	1,54±0,13*	1,19±0,98*	0,58±0,98
СЖК, ммоль/л	1,30±0,14	3,79±0,19*	2,05±0,49	1,65±0,49
ОФЛ, ммоль/л	12,93±0,53	8,22±0,53*	9,24±0,69*/**	13,93±0,69

Примечания:

* – отклонения достоверны относительно интактного контроля;

** – отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Известно, что выраженная декомпенсация углеводного обмена при сахарном диабете сопровождается транзиторными нарушениями липидного обмена, которые уменьшаются или даже нормализуются при полной компенсации диабета. Указанные взаимоотношения между состоянием углеводного и липидного обмена чаще наблюдаются у больных сахарным диабетом типа 1. Так, компенсация углеводного обмена у больных сахарным диабетом типа 1 приводит почти к полной нормализации липидного обмена. [4]. Ранее нами было показано, что введение исследуемых субстанций несколько снижало содержание глюкозы в сыворотке крови животных с экспериментальным СД1, однако не приводило к его нормализации.

Как видно из представленных данных, развитие экспериментального сахарного диабета сопровождается глубокими изменениями обмена липидов в печени животных, которое находит свое отражение в изменении уровня липидов в сыворотке крови.

Так нами было отмечено, что у животных с СД1 имеет место увеличение содержания ОЛ, ТАГ, СЖК на 1,69; 1,86; 2,1 и 1,5 раза, соответственно (табл.1). Содержание ФЛ в печени крыс при этом достоверно уменьшалось в 1,7 раза. Введение животным изучаемых полифенольных концентратов приводило к достоверному снижению данных показателей. Однако, следует отметить, что введение исследованных субстанций не приводило к нормализации исследуемых показателей.

Этот факт, по-видимому, играет ведущую роль в том, что при СД1 вводимые субстанции не оказывают сильного нормализующего действия на показатели липидного обмена. Об этом свидетельствует достаточно высокий уровень ТГ, СЖК и пониженное содержание ОФЛ.

Сходные изменения были отмечены и при СД 2 типа (табл. 2).

Использование ПКС предотвращало гиперлипидемию и снижало показатели липотоксичности в печени экспериментальных животных.

Таблица 3

Антиоксидантная активность ПКС на модели СД1, (M±m, n=6)

Показатель	Интакт	СД1	СД1+ПКС	ПКС
ТБК-АП, мкмоль/г	63,03±4,80	85,74±4,41*	78,97±5,13**	58,55±4,95**
ВГ, ум.од.	44,85±4,38	28,73±2,63*	43,76±1,73**	47,16±1,23**
Каталаза, мкат/л	2,64±0,19	3,18±0,19	3,11±0,26**	2,85±0,23**

Примечания:

* – отклонения достоверны относительно интактного контроля;

** – отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Как видно из данных таблицы 3, при СД1 наблюдается активация свободно – радикального окисления, которое проявляется в увеличении уровня ТБК-АП на 36%, снижение содержания ВГ почти в два раза и возрастании активности каталазы на 20%. При этом у животных, получавших ПКС, уровень ПОЛ достоверно не отличался от интактных значений. Добавление ПКС к рациону животных с модельным СД1 значительно улучшало показатели СРО: уровень

ТБК-АП у них был несколько ниже, чем у нелеченных, а содержание ВГ возросло до интактного уровня, хотя активность каталазы оставалась повышенной.

Аналогичные изменения отмечались и при СД2 (табл. 4): у животных с модельной патологией отмечалось возрастание уровня ТБК-АП, падение уровня ВГ и активация каталазы.

Эти изменения позволяют констатировать развитие оксидативного стресса при экспериментальном сахарном диабете, что согласуется с литературными данными относительно ведущей роли свободнорадикального окисления в развитии данной патологии.

Таблица 4

Антиоксидантная активность ПКС на модели СД2, (M±m, n=6)

Показатель	Интакт	СД2	СД2+ПКС	ПКС
ТБК-АП, мкмоль/г	63,03±4,80	95,24±4,41*	69,17±4,93**	58,17±5,13**
ВГ, ум.од.	44,85±4,38	29,14±2,63*	40,18±1,73**	53,26±1,83**
Каталаза, мкат/л	2,64±0,19	3,67±0,19	3,07±0,31**	2,51±0,22**

Примечания:

* – отклонения достоверны относительно интактного контроля;

** – отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Применение ПКС оказало позитивное влияние и при СД2: активность ПОЛ у животных, леченных ПКС, была достоверно ниже, чем у животных с модельными СД обоих типов.

Полученные данные свидетельствуют о высокой антиоксидантной и гипополипидемической активности изученного ПКС, которая, очевидно, достигается за счет полифенольных соединений винограда. Не исключено, что биологически активные компоненты стевии также вносят свой вклад в наблюдаемые эффекты.

Выводы

1. Развитие экспериментального сахарного диабета сопровождается изменениями обмена липидов в печени животных, которое находит свое отражение в повышении уровня липидов в сыворотке крови и может быть одним из механизмов проатерогенного характера экспериментального СД.

2. Экспериментальный СД сопровождается развитием оксидативного стресса.

3. Введение полифенольного концентрата, полученного из винограда с добавлением гликозидов Стевии, снижало содержание глюкозы и уменьшало проявления гиперлипидемии у животных с экспериментальным СД1 и СД2, однако не приводило к его нормализации.

4. Применение ПКС нормализовало показатели оксидантного баланса у животных с экспериментальными СД1 и СД2.

Литература

1. Зиммет П. Быстрый рост распространенности сахарного диабета II ти-па и угроза эпидемии этого заболевания в будущем / П. Зиммет // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 5.
2. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета и применение витаминов и микроэлементов для их лечения и профилактики // Реф. сборник «Новости науки и техники». Вып. «Клин. эндокринология». – 2006. – № 6. – С. 1–7.
3. Bernford D.J. Safety evaluation of certain food additives: steviol glycosides. / WHO Food Additives Series. – 2006. P.120-144
4. Davidson M. A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. // Am.J.Cardiol.-2008.-Vol.22, N102.-P.19L-27L.
5. Caimi G.C.C., Lo Presti R. Diabetes mellitus: oxidative stress and wine.// Curr Med Res Opin. -. 2003. –N 19. – P. 581-586.

ВПЛИВ СУБСТАНЦІЇ, ОТРИМАНОЇ З ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО НА ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Загайко А.Л., Кравченко Г.Б., Красільнікова О.А.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Серед негативних змін в дієті людини за останні роки можна відокремити збільшення вмісту жирів та олій, які містять транс-ізомери жирних кислот (ТЖК), які є стереоізомерами цис-ізомерів жирних кислот (ЦЖК) натурального походження. Транс-ізомери жирних кислот отримуються в промисловості шляхом гідрогенізації з ненасичених жирних кислот [9], також вони можуть утворюватися при приготуванні смаженої їжі. Накопичено досить багато даних спостережень та експериментальних даних щодо шкідливого впливу транс-жирів, наприклад, зростання факторів ризику серцево-судинних захворювань, змін в метаболізмі печінки, що призводить до розвитку жирового переродження та стеатозу, ускладнення хронічних захворювань та ін. [2, 3, 5, 12, 17].

Тому є важливим знайти методи корекції або лікування таких станів, знизити ризик ускладнень. Перспективним в цьому сенсі є застосування поліфенольних субстанцій. Поліфеноли – це нормальні компоненти дієти людини, вони присутні переважно у їжі рослинного походження. Вважається, що поліфеноли попереджають дегенеративні захворювання, утому числі серцево-судинні [15]. Доведені їхні антиоксидантні властивості та їхня здатність моделювати активність багатьох ферментів [4].

Таким чином, метою нашого експерименту було вивчення можливості використання концентрату поліфенолів з насіння Винограду культурного (вироблений НІВІВ «Магарач», м. Ялта) з метою корекції негативного впливу ТЖК.

Матеріали та методи. Досліди проведені на білих безпородних щурах-самцях масою 200-225 г, що утримувалися на стандартному раціоні в стандартних умовах віварію НФаУ.

Тварини були розподілені на чотири групи: 1 – інтактний контроль (інтакт); 2 – тварини, у яких моделювали неалкогольний стеатогепатит шляхом утримання на високожирової дієті, яка містить 20% маргаринів [6] (трансжири); 3 – тварини, яким на фоні дієти (як гр. №2) з 15 дня експерименту вводили концентрат поліфенолів з насіння Винограду культурного (концентрат поліфенолів) в дозі 9 мг/100 г маси тіла у перерахунку на поліфеноли; 4 – тварини, яким вводили концентрат (як гр. № 3). Концентрат переважно містить флавоноїди, включаючи галову кислоту, мономерні флаван-3-оли катехіни, епікатехін, галокатехін, епігалокатехін, епікатехін-О-галат та дімери та тримери проціанідинів, також високополімерізовані проціанідини.

Кожні 10 днів експерименту проводили зважування тварин. На 30 день щурів декапітували під хлоралозо-уретановим наркозом. Для дослідження відбирали сироватку крові та тканину печінки.

В сироватці крові та гомогенаті печінки визначали наступні показники ліпідного обміну: вміст триацилгліцеролів (ТГ), вільних жирних кислот (ВЖК), фосфоліпідів (ФЛ) та загального холестеролу (ХС). Дані показники визначали з використанням стандартних наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна) та фірми «BIO-LA-TEST» (Чехія).

Вміст білка в тканині печінки визначали за методом *J.Y Lowry* в модифікації *G.L. Miller* [16].

Всі досліді на тваринах проводили з дотримання вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1985) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoftInc., США, версія 6,0). Значущість між групових відмінностей оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення.

Високожирова дієта призводить до збільшення маси тіла та ожиріння. Однак, якщо йдеться про короткотривалий експеримент маса тіла не завжди збільшується за такий проміжок часу [13]. Так і в нашому експерименті маса тіла не змінилася, відмічене деяке недостовірне збільшення маси тіла, однак воно може бути пояснене дорослішанням та ростом щурів.

Таблиця 1

Вплив концентрату поліфенолів з кісточок винограду культурного на масу тіла щурів, які утримувалися на дієті насиченої транс-жирами

Група тварин	Дні експерименту			
	0	10	20	30
Інтакт	205±5	215±10	210±7	212±8
Транс-жири	225±7	230±5	240±10	245±8
Транс-жири+ поліфеноли	200±10	205±10	210±15	222±10

Однак, відсутність змін маси тіла ніяким чином не вказує на відсутність досить глибоких змін в метаболізмі організму, зокрема порушення функціональної активності печінки.

З літератури відомо, що гіперхолестеролемія та гіпертригліцеролемія супроводжують стан, який викликаний підвищенням вживанням транс-жирів [1, 7]. Тому для підтвердження очікуваних метаболічних змін ми визначали вміст загального ХС та ТГ в сироватці крові.

За даними, наведеними у табл. 2 вміст ТГ у сироватці крові інтактних тварин становив 1,73 ммоль/л. Високожирова дієта супроводжувалася значним збільшенням їхнього вмісту практично в два рази.

Зміни в дієті мають значний ефект на рівень загального ХС сироватки крові, він зростає при згодовуванні їжі, збагаченої транс-жирами. Збільшення загального ХС в крові – це провідний механізм розвитку негативних змін в ендотелії судин, які провокуються надмірним вживанням ТЖК [2, 5, 18].

Вплив концентрату поліфенолів з насіння Винограду культурного на вміст деяких ліпідів в сироватці крові щурів, які утримувалися на дієті насиченої транс-жирами

Групи тварин	Показники			
	ТГ, ммоль/л	ВЖК, ммоль/л	ФЛ, ммоль/л	ХС, ммоль/л
Інтакт	1,73±0,13	1,30±0,09	12,473±0,34	1,68±0,17
Транс-жири	2,36±0,28*	2,78±0,11*	10,47±0,09*	2,14±0,21*
Транс-жири + поліфеноли	1,89±0,21	1,57±0,10	11,95±0,14	1,66±0,09
Поліфеноли	1,65±0,17	1,36±0,14	12,133±0,21	1,74±0,13

За результатами досліджень, наведених у табл. 2, у тварин відповідної групи концентрація ХС у плазмі крові достовірно зростала.

ВЖК – один з найважливіших біомаркерів, який в першу чергу змінюється реагуючи на зміни в дієті [1, 8, 19]. В нашому експерименті спостерігався виразний ефект на вміст ВЖК сироватки крові. Цей показник збільшився в 2 рази.

Ефект на рівень ФЛ сироватки крові менш виразний, але все ж таки концентрація ФЛ сироватки крові достовірно зменшується, що вказує на порушення синтезу фосфоліпідів в печінці, та переключив літогенез з утворення ФЛ на акумуляцію ТГ.

Визначенням тих самих показників можна оцінити зміни в ліпідному метаболізмі печінки у дослідних тварин, та в той же час, оцінити їхню кореляцію з концентрацією в сироватці крові.

Тенденцію до зростання вмісту ТГ в печінці тварин ми відмітили і при дослідженні тканини печінки. За даними, приведеними в табл. 3 видно, що в гомогенаті печінки тварин групи «транс-жири» суттєво зріс вміст ТГ в порівнянні з вмістом у інтактних тварин. Жирове переродження печінки розвивається, коли рівень імпорту або синтезу ЖК гепатоцитами перевищує рівень їхнього експорту або катаболізму. Такий стан супроводжується аномальним вмістом ТГ в гепатоцитах [3, 10, 14].

Таблиця 3

Вплив концентрату поліфенолів з насіння Винограду культурного на вміст деяких ліпідів в гомогенаті печінці щурів, які утримувалися на дієті, насиченої транс-жирами

Групи тварин	Показники			
	ТГ, мкг/мг білка	ВЖК, мкг/мг білка	ФЛ, мкг/мг білка	ХС, мкг/мг білка
Інтакт	37,24±0,39	4,27±0,44	112,9±9,3	76,8±3,4
Транс-жири	47,60±0,41*	6,65±0,53*	114,4±7,0	77,4±4,7
Транс-жири + поліфеноли	35,86±0,25	4,45±0,42	111,9±9,1	76,6±3,9
Поліфеноли	36,94±0,28	4,21±0,14	112,1±8,2	77,4±5,2

У печінці тварин, які утримувалися на дієті на 30-ту добу експерименту-відмічене достовірне зростання вмісту ВЖК в печінці (див. табл. 3).

Отримані нами результати, а саме, підвищення вмісту ТГ та ВЖК у печінці вказують на негативні процеси, які відбуваються в печінці, та на значні порушення метаболізму ліпідів. Високий рівень ТГ в гепатоцитах печінки може стимулювати жирову інфільтрацію печінки та розвиток стеатозу [20].

Не виявлено значних відмінностей вмісту ФЛ та ХС у тканинах печінки уражених тварин в порівнянні з інтактом.

Таким чином, дієта збагачена ТЖК призвела до статистично вірогідного збільшення усіх визначених показників ліпідного обміну, що було очікуваним результатом.

На тлі викликаного стеатогепатиту ми вводили поліфенольний комплекс. Проведені дослідження показують, що застосування поліфенольного комплексу значно знижує прояви несприятливих метаболічних змін при неалкогольному стеатозі печінки.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, поліфенольний комплекс знижував концентрацію ТГ, ВЖК та ХС в сироватці крові та стабілізував рівень ФС. Аналогічний вплив спостерігався на досліджувані показники в гомогенаті печінки (табл. 3), зокрема знижується рівень ТГ та ВЖК.

Висновки

Встановлено, що високожирова дієта, яка збагачена транс-ізомерами жирних кислот, призвела до достовірних змін в показниках обміну ліпідів (ТГ, ВЖК, ФЛ та ХС), як в сироватці крові, так і в гомогенаті печінки щурів, що є свідченням розвитку стеатозу.

Доведено, що введення поліфенольного концентрату з насіння Винограду культурного зменшує негативний вплив високожирової дієти та стабілізує досліджувані показники, таким чином, може використовуватися в майбутньому як засіб корекції.

Література

1. Arab L. Biomarkers of Fat and Fatty Acid Intake / L. Arab // *Journal of Nutrition*. – 2003. – № 133. – P. 925S–932S.
2. Brouwer I. A. Effect of Animal and Industrial Trans Fatty Acids on HDL and LDL Cholesterol Levels in Humans / I. A. Brouwer, A. J Wanders // *www.plosone.org*. – 2010. – V. 5, № 3. – e9434.
3. Chen C.-L. A Mechanism by Which Dietary Trans Fats Cause Atherosclerosis / C.-L.Chen, L. H. Tetri, B. A. Neuschwander-Tetri [et al.] // *Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2011. – V. 7, № 22. – P. 649–655.
4. Chuang C.-C. Potential Mechanisms by Which Polyphenol-Rich Grapes Prevent Obesity-Mediated Inflammation and Metabolic Diseases / C.-C. Chuang, M. K. McIntosh // *Annual Review of Nutrition*. – 2011. – V. 31. – P. 155-176.
5. Clifton P. M. Trans Fatty Acids in Adipose Tissue and the Food Supply Are Associated with Myocardial Infarction / P. M. Clifton, J. B. Keogh, M. Noakes // *Journal of Nutrition*. – 2004. – № 134. – P. 874–879.

6. Dhibi M. The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats / M. Dhibi, F. Brahmi, A. Mnari [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2011. – V. 8, № 65. – доступно на сайті: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/65>.
7. Dorfman S. E. Dietary Fatty Acids and Cholesterol Differentially Modulate HDL Cholesterol Metabolism in Golden-Syrian Hamsters / S. E. Dorfman, S. Wang, S. Vega-Lopez // *Journal of Nutrition*. – 2005. – № 135. – P. 492–498.
8. Egert S. Dietary α -Linolenic Acid, EPA, and DHA Have Differential Effects on LDL Fatty Acid Composition but Similar Effects on Serum Lipid Profiles in Normolipidemic Humans / S. Egert, F. Kannenberg, V. Somoza [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2009. – № 139. – P. 861–868.
9. Emken E.A. Nutrition and biochemistry of trans and positional fatty acid isomers in hydrogenated oils / E.A. Emken // *The Annual Review of Nutrition*. – 1984. – № 4. – P. 339–376.
10. Gatto L. M. Trans Fatty Acids Affect Lipoprotein Metabolism in Rats / L. M. Gatto, M. A. Lyons, A. J. Brown [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2002. – № 132. – P. 1242–1248.
11. Iwata N. G. Trans Fatty Acids Induce Vascular Inflammation and Reduce Vascular Nitric Oxide Production in Endothelial Cells / N. G. Iwata, M. Pham, N. O. Rizzo [et al.] // www.plosone.org. – 2011. – V. 6, № 12. – P. e29600.
12. Karbowska J. Trans-fatty acids effects on coronary disease / J. Karbowska, Z. Kochan // *Pol Merkur Lekarski*. – 2011. – V. 181, № 31. – P. 56-59.
13. Lopez-Garcia E. Consumption of Trans Fatty Acids Is Related to Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction / E. Lopez-Garcia, M. B. Schulze, J. B. Meigs [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2005. – № 135. – P. 562–566.
14. Machado R.M. Intake of trans Fatty Acids Causes Nonalcoholic Steatohepatitis and Reduces Adipose Tissue Fat Content / R.M. Machado, J.T. Stefano, C.P. Oliveira [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2010. – № 140. – P. 1127–1132.
15. Manach C. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases / C. Manach, A. Mazur, A. Scalbert // *Current Opinion in Lipidology*. – 2005, 16:000–000
16. Miller G.L. Protein Determination for Large Numbers of Samples / G.L. Miller // *Analytical Chemistry*. – 1959. – V. 31, № 5. – P. 964-966.
17. Mozaffarian D. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence / D. Mozaffarian, A. Aro, W.C. Willett // *Health European Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – № 63. – P. S5–S21.
18. Sartika R.A. Effect of Trans Fatty Acids Intake on Blood Lipid Profile of Workers in East Kalimantan, Indonesia / R.A. Sartika // *Malaysian Journal of Nutrition*. – 2011. – V. 17, № 1. – P. 119-127.
19. Smit L. A. Trans-Fatty Acid Isomers in Adipose Tissue Have Divergent Associations with Adiposity in Humans / L. A. Smit, W. C. Willett, H. Campos // *Lipids*. – 2010. – № 45. – P. 693–700.
20. Woods S. C. A Controlled High-Fat Diet Induces an Obese Syndrome in Rats / Woods S. C., Seeley R. J., Rushing P. A. [et al.] // *Journal of Nutrition* – 2003. – № 133. – P. 1081–1087.

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛІВ ВИНОГРАДУ НА ПОКАЗНИКИ РЕГУЛЯЦІЇ АПЕТИТУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

А.Л. Загайко, А.І. Шкапо, В.П. Филімоненко
Національний фармацевтичний університет, кафедра біохімії,
м.Харків

Метаболічний синдром є складною мультисистемною патологією, що включає метаболічні, гормональні та поведінкові розлади [1]. Однією з причин розвитку даного симптомокомплексу є надлишкове вживання їжі внаслідок порушення харчової поведінки. Жага до їжі регулюється на рівні гіпоталамусу та інших відділів ЦНС, і важлива роль в регуляції цього явища належить ендоканнабіноїдній системі та факторам, що впливають на її активність. Ендоканнабіноїди відносяться до ендогенних ліпідних молекул, що діють на ті ж рецептори, що активуються активним компонентом маріхуани (cannabis). Найкраще вивчені анандамід і 2-арахідоноілгліцерол (2-АГ), шляхи синтезу яких установлені. Ендоканнабіноїди утворюються з фосфоліпідів-попередників, що знаходяться в мембранах клітин, «за вимогою». Система дуже швидко активується і також швидко інактивується [8]. У цілому, ендоканнабіноїдна система бере участь у багатьох різних фізіологічних функціях, багато з яких стосуються систем відновлення після стресу і підтримки гомеостатичної рівноваги.

Серед факторів координації споживання енергії важливе місце посідають гормони та цитокіни, зокрема лептин та грелін [9, 10]. Роль лептинорезистентності в розвитку метаболічного синдрому добре відома та широко обговорюється. Як відомо, лептин знижує рівень орексигенних ендоканнабіноїдів (анандаміду і 2-арахідонілгліцеролу) у гіпоталамусі, що свідчить про участь ендоканнабіноїдної системи в зворотній регуляції апетиту лептином [9]. Останній ефект пов'язують з активацією під дією лептину ферментів, що здійснюють деградацію ендоканнабіноїдів, зокрема, гідролази амідів жирних кислот. Показано, що лептин індукує даний фермент.

Разом з тим, одним з напрямків корекції метаболічного синдрому може бути використання чинників, що проявлять анорексигенну дію. В попередніх роботах, проведених на нашій кафедрі, було показано, що додавання до раціону тварин з експериментальним метаболічним синдромом сумарного поліфенольного комплексу, отриманого з насіння Винограду культурного, зменшувало переїдання та уповільнювало приріст маси тіла тварин, сприяло зменшенню гіперлептинемії та лептинорезистентності [2]. Проте, які саме з поліфенольних сполук, що входять до складу цього комплексу, виявляють найбільшу анорексигенну дію, залишилося нез'ясованим.

У зв'язку з вищевикладеним, метою даної роботи стало дослідження вмісту лептину та греліну в сироватці крові та анандаміду в гіпоталамусі тварин з експериментальним метаболічним синдромом та впливу окремих груп поліфенолів (галової кислоти, катехінів та проціанідінів) на ці показники.

Матеріали та методи. Робота виконана на безпородних самцях щурів віком 6 місяців. Дослідні тварини були поділені на 9 груп: 1) інтактні тварини, які утримувалися на стандартному раціоні віварію; 2) тварини, які утримувалися 3 тижні на висококалорійній дієті (29 % жирів рослинного та тваринного походження з додаванням фруктози в дозі 2 г/ 100 г маси тіла) [5]; 3) тварини, які утримувалися 2 тижні на висококалорійній дієті та ще 1 тиждень на даній дієті з щоденним введенням галової кислоти. Галову кислоту вводили внутрішньошлунково з розрахунку 0,06 мг на 100 г маси тіла; 4) тварини, які утримувалися 2 тижні на висококалорійній дієті та ще 1 тиждень на даній дієті з щоденним введенням катехінів (0,09 мг на 100 г маси тіла); 5) тварини, які утримувалися 2 тижні на висококалорійній дієті та ще 1 тиждень на даній дієті з щоденним введенням проціанідінів (8,5мг на 100 г маси тіла). 6) тварини, які утримувалися 6 тижнів на висококалорійній дієті; 7) тварини, які утримувалися 2 тижні на висококалорійній дієті та ще 4 тижні на даній дієті з щоденним введенням галової кислоти; 8) тварини, які утримувалися 2 тижні на висококалорійній дієті та ще 4 тижні на даній дієті з щоденним введенням катехінів; 9) тварини, які утримувалися 2 тижні на висококалорійній дієті та ще 4 тижні на даній дієті з щоденним введенням проціанідінів.

Вміст лептину та греліну в плазмі крові визначали імунохімічно за допомогою стандартних наборів Rat Leptin Elisa Kit (EMD Millipore, USA) та Rat Acylated Ghrelin Elisa Kit (SPI-Bio, France). Вміст анандаміду в гіпоталамусі визначали методом рідиннофазної хромато-маспектрометрії при атмосферному тиску при температурі 400°C на колонках Phenomenex (5 мм, 150*4,5 мм) зі зворотною фазою; $m/z=348$ [8]. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Результати експериментів обробляли статистично, достовірність змін оцінювали за непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значущими, якщо $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Як видно з результатів проведених досліджень, що наведені в табл. 1, гіперкалорійна дієта спричиняє істотні та несприятливі зміни в харчовій поведінці дослідних тварин. Утримання щурів на модельній дієті викликає зміну рівня греліну вже через 3 тижні від початку експерименту – концентрація греліну зростає на 12% (табл. 1).

Як видно з даних таблиці 1, гіперкалорійна дієта протягом шести тижнів призводить до зростання вмісту лептину на 58%, греліну – на 31%, та анандаміду – на 45%. Це вказує на розвиток лептинорезистентності та порушення інактивації орексигенного ендоканабіноїда анандаміду за підвищеного рівня лептину. Це може бути причиною зростання апетиту, незважаючи на розростання жирової тканини, та вказує на провідну роль порушення утворення та рецепції адипокінів у виникненні ожиріння та метаболічного синдрому при вживанні висококалорійної дієти. Крім того, зміни харчової поведінки та розвиток гіперфагії, ймовірно, обумовлені підвищенням вмісту греліну, гормону «голоду», який стимулює синтез орексигенних факторів та збуджує апетит [4].

**Вміст лептину, греліну в плазмі крові та анандаміду
в гіпоталамусі щурів за умов висококалорійної дієти та введення
поліфенолів винограду ($M \pm m$, $n=6$)**

Показник	Інтакт	3 тижні				6 тижнів			
		Дієта	Дієта+ПФ			Дієта	Дієта+ПФ		
			Галова кислота	Катехіни	Проціанідіни		Галова кислота	Катехіни	Проціанідіни
Лептин, нг/мл	22,5 ±2,9	19,6 ±2,4	20,2 ±2,2	19,9 ±2,2	19,9 ±2,4	35,6 ±2,9*	32,4 ±2,6*	27,4 ±2,9 *,**	25,5 ±2,6 **
Грелін, пг/мл	156,5 ±16,2	174,2 ±18,1*	160,2 ±19,5	170,5± 16,9	168,5± 5,4	205,5 ±16,5*	195,4±1 2,4*	174,6±1 4,6 *,**	185,2 ±15,0 *,**
Анандамід, пмоль/г	19±3	22,5 ±3,5	21,5 ±2,5	21,5 ±1,9	22,0 ±1,5	27,5 ±4,5*	25,5 ±3,5*	22,2 ±1,5 **	23,5 ±2,0*

Примітка: * – відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) до інтакту; ** – відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) до групи контрольної патології

Додавання до дієти галової кислоти не впливало на рівень лептину, хоча дещо знижувало рівень греліну, та показувало тенденцію до зниження кількості анандаміду. Застосування суми катехінів разом з гіперкалорійною дієтою спричиняло зниження вмісту лептину (на 10% порівняно з групою контрольної патології) та нормалізацію рівнів греліну та анандаміду. Додавання до дієти суми проціанідінів нормалізувало вміст лептину, але рівень греліну та анандаміду залишався підвищеним. Відповідно до літературних даних, антиоксидантна активність проціанідінів перевищує таку для катехінів [3], що не корелює з більш виразною анорексигенною активністю останніх. Це дає змогу припустити участь інших механізмів в реалізації протекторної дії поліфенолів за метаболічного синдрому, окрім їх антиоксидантної активності. Наприклад, відомо, що поліфеноли здатні впливати на енергетичний обмін, в тому числі через регуляцію апетиту, завдяки своїм фітоестрогенним властивостям [6,7].

Висновки

Таким чином, проведені дослідження дозволяють припустити, що висока активність поліфенольних сполук, що входять до насіння Винограду культурного, щодо корекції негативних наслідків переїдання, забезпечується комплексом біологічних ефектів, що неодноманітні для різних груп поліфенолів. Можна зробити висновок, що антиоксидантна активність, хоча і є важливим захисним механізмом, але виступає лише як окрема ланка в цих ефектах, оскільки не будь-які антиоксиданти надають протекторного впливу, і анорексигенна актив-

ність не повністю корелює з антиоксидантною дією. Таке спостереження може прокласти подальші шляхи в підвищенні ефективності терапії метаболічного синдрому та інших проатерогенних станів, що супроводжуються ожирінням.

Література

1. Загайко А. Л. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії: Монографія / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2007. – 216 с.
2. Загайко А. Л. Вплив поліфенолів винограду на зміни активності систем регуляції апетиту за умов висококалорійної дієти / А. Л. Загайко, В. П. Филимоненко, А. І. Шкапо // Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках: Міжнародна науково-практична конференція. Київ, 27-28 грудня 2013 р. – С. 56-59.
3. Качерик П., Кузнецова Е. В. Исследование составов полифенолов с выжимки темных сортов винограда – «Melavinin», как перспективное сырье для фармации и косметологии / П. Качерик, Е. В. Кузнецова // Вісник Фармації. – 2012. – Т. 71, № 3. – С. 8-11
4. Уровень грелина у женщин молодого возраста с ожирением / Н.А. Крапивина, Н.В. Артемчук, О.А. Тачкова, В.И. Костин // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 4. – С. 47-48.
5. Endothelial dysfunction in high fructose containing diet fed rats: increased nitric oxide and decreased endothelin-1 levels in liver tissue / M. Altas, A. Var, K. Ozbilgin et al. // Dicle University Med School. – 2010. – V. 37, № 3. – P. 193-198.
6. Estrogen receptor alpha as a key target of red wine polyphenols action on the endothelium / M. Chalopin, A. Tesse, M. C. Martinez [et al.] // PloS One – 2010. – V. 5, № 1. – P. 8554 (1-6).
7. Gao Q., Horvath T.L. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus/ Q. Gao, T.L. Horvath // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – V. 294, № 5. – P. 817-826.
8. Up-regulation of the endocannabinoid system in the uterus of leptin knockout (ob/ob) mice and implication for fertility / M. Maccarone, E. Fride, T. Bisogno [et al.] // Mol. Human Reproduction. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 21-28.
9. Appetite control / K. Wynne, S. Stanley, B. McGowan, S. Bloom // J. Endocrinol. – 2005. – V. 184. – P. 291-318.
10. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance / L. Varela, M.J. Vazquez, F. Cordido [et al.] // J. of Mol. Endocrinology. – 2011. – Vol. 46. – P. 43-63.
11. High fat fit hamster, a unique animal model for treatment of diabetic dyslipidemia with peroxisome proliferator activated receptor alpha selective agonists / P.R. Wang, Q. Guo, M. Ippolito [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 427. – P. 285-293.

НОВИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЄНДОМЕТРІУ ТА ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ З ПОЗИЦІІ СТАНУ ВНУТРИШНЬОТКАНИННОЇ APUD-СИСТЕМИ

О.В.Каленська, В.О.Бенюк, В.М.Гончаренко

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами м.Київ
Кафедра акушерства і гінекології №3 Національного медичного
університету ім. О. О. Богомольця м. Київ.

На сучасному етапі проблема генітального ендометріозу та гіперплазії ендометрія набула особливого значення у зв'язку зі зростанням частоти патологічних процесів у структурі гінекологічної захворюваності. За даними літератури частота генітального ендометріозу коливається від 12% до 50%, гіперпластичні процеси ендометрія – від 10 до 30% у жінок репродуктивного віку [2, 7]. Розповсюдженою локалізацією ГЕ є аденоміоз, питома вага якого складає 53-80% в структурі ендометріозу [5, 11, 12].

Гіперплазія ендометрія та аденоміоз мають особливу актуальність для жінок репродуктивного віку, оскільки супроводжуються значним порушенням менструальної та генеративної функції [1, 5, 7]. Тяжкі больові напади, виснажуючі маткові кровотечі, анемізація, розлади функції життєво важливих органів та систем знижують працездатність і якість життя хворих тому визначають не лише медичне, але і соціальне значення цієї проблеми. Численна кількість наукових праць присвячена проблемі доброякісної патології матки, разом з тим питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування залишаються і на сьогоднішній день остаточно не вирішеними і дискусійними [10]. Аналіз результатів лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія та аденоміозом з позиції доказової медицини, також, показує, що потрібен новий патогенетично обґрунтований підхід в лікуванні даної патології.

В регуляції процесів проліферації та апоптозу в ендометрії приймають участь не лише естрогени, але й біогенні аміни і пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної ендокринної системи [13, 14]. Апудоцити знайдені в багатьох органах і тканинах в нормі, при гіперпластичних процесах і пухлинах [7]. В ендометрії апудоцити розміщуються у залозистому епітелії і продукують біологічно активні речовини, що регулюють процеси клітинної проліферації [9]. При дослідженні у хворих на ендометріоз яєчників і ретроцервікальний ендометріоз рівня серотоніну в крові виявлено, що середні показники його вмісту вірогідно перевищували норму, а у хворих на ендометріоз матки і шийки матки рівень серотоніну був в межах норми [1, 6].

Метою нашого дослідження стало вивчення стану апудоцитів у гіперплазованому ендометрії та у ектопічних вогнищах при ендометріозі матки і яєчників.

Матеріал та методи

Для дослідження брали операційний матеріал 25-ти хворих на ендометріоз тіла матки (вік хворих становив 34-52 роки, середній вік $44,2 \pm 1,67$ р.) і 19-ти хворих на ендометріоз яєчників (вік хворих – 21-46 років, середній вік – $39,4 \pm 1,82$ р.).

Також у цих хворих досліджували зіскоби ендометрія, які проводились перед оперативним втручанням. В групу контролю увійшли зіскоби з порожнини матки 15-ти жінок (середній вік $38,6 \pm 1,54$ років) без гінекологічної патології.

Фрагменти міометрія з вогнищами ендометріоза, стінок ендометріюїдних кіст яєчників, зіскоби ендометрія фіксували у 10% розчині нейтрального формаліна, зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозинном, а для виявлення APUD-клітин використовували імуногістохімічні дослідження. Для імуногістохімічного дослідження використовували депарафінізовані зрізи архівних блоків, а також операційний матеріал, який фіксовано в 10% забуференому формаліні (рН 6,0) на протязі 20 хвилин.

В роботі використовували мишаче моноклональне антитіло serotoninAb-1, ClonDesignation 5HT-H20S, в якості системи візуалізації використовували UltraVisionQuantoDetectionSystem (Thermoscientific).

Апудоцити підраховували в 10 полях зору при збільшенні мікроскопа 280 (середнє число). Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Клітини дифузної ендокринної системи були знайдені у 18-ти пацієнток у вогнищах аденоміозу і у 16-ти пацієнток в ендометріюїдних кістах яєчників. В усіх цих хворих також були знайдені APUD-клітини в ендометрії.

В контрольній групі апудоцити в ендометрії спостерігались у кількості (4-6 в 10 полях зору $\times 280$), місцями поодинокі, місцями у вигляді дрібних скупчень; клітини були невеликих розмірів з дрібними не чисельними гранулами. В ендометрії хворих на аденоміоз кількість апудоцитів була в середньому 5-6 в полі зору. Частина апудоцитів була з поодинокими дрібними гранулами, частина з великою кількістю гранул, що розміщувались у клітинах переважно перинуклеарно. У вогнищах ендометріоза в міометрії кількість гранул достовірно не відрізнялась від їх кількості в ендометрії і складала 6-8 в полях зору. Апудоцити мали невеликі розміри, гранули розміщувались в окремих клітинах перинуклеарно, в окремих – апікально, іноді займали всю цитоплазму клітини.

В ендометрії хворих на ендометріоз яєчників (ендометріюїдні кісти) кількість апудоцитів була значно вищою як у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$), так із групою хворих на аденоміоз ($p < 0,01$), і складала в середньому $22,4 \pm 1,68$ (в 10 полях зору $\times 280$). APUD-клітини мали різну форму, переважно неправильну – видовжену, овальну, трапецевидну. У цитоплазмі визначалась велика кількість гранул, що займали або апікальну частину клітини, або всю цитоплазму APUD-клітиннами ідентифіковані продукують серотонін, отже ці апудоцити відносились переважно до Ес-клітин, тобто серотонінпродукуючих.

В стінках ендометріюїдних кіст яєчників і вогнищах ендометріозу в яєчниках також визначалась велика кількість апудоцитів – $28,6 \pm 1,72$, дещо більша ніж в ендометрії цих пацієнток ($p > 0,05$), і вірогідно більша, ніж у вогнищах аденоміозу ($p < 0,05$). Апудоцити стінок ендометріюїдних кіст розміщувались переважно у вигляді скупчень і були представлені Ес-клітинами серотонінпродукуючі. Гранули в APUD-клітинах були представлені у великій кількості, займали практично всю цитоплазму клітини, що свідчило про функціональну активність клітин.

Висновки

Переважною більшістю APUD-клітин в ендометрії і ендометріюїдних вогнищах є Ес-клітини, що продукують серотонін, кількість їх в ендометрії і вогнищах ендометріоза в міометрії визначає інтенсивність процесів проліферації. APUD-клітини знаходяться у функціонально активному стані, оскільки містять велику кількість гранул.

За даними літератури, підвищення кількості ендокринних клітин спостерігається при гормонозалежних процесах, зокрема при гормонозалежному варіанті рака ендометрія [9].

Апудоцити здатні за рахунок продукції серотоніну і його впливу сповільнювати процеси клітинної проліферації [4,7,8], підтримуючи таким чином рівновагу між проліфератцією та апоптозом. Тому, формування сучасної патогенетичної моделі гіперпластичних процесів ендометрію не може бути без урахування стану внутришньотканинної APUD-системи, як одної з її важливих складових.

Література

1. Бенюк.В.О., Каленская О.В., Гончаренко В.М., Винярский Я.М., Пономарчук Н.М. Диагностическое значение экспрессии рецепторов гормонов та маркеров апоптозу при гиперпластических процессах эндометрия // Украина. Здоров'я нації. 2013.- № 3 (27) с.14-21
2. Вплив гормонів APUD-системи на пухлинний ріст / Курик О.Г. Андреев М.Д., Боднар Л.В., Бевза Д.П., Прокоп'юк О.В., Баздирев В.В. // Галицький лікарський вісний. – 2005. – Т.12, №4. – С.144-147.
3. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., В.Г.Дубініна, Н.В.Косей. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия.// Репродуктивная эндокринология . – 2012. – № 1 (3). – С. 32-38.
4. Райхлин Н.Т. Еще раз про апудоциты... / Н.Т. Райхлин, И.М. Кветной, Л.А. Барышевская // Архивпатологии. – 2000. – № 2. – С.57-60.
5. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3. – С.37-40.
6. Kalenska O.V., Beniuk V.A., Goncharenko V.N. / Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutics strategy in women of fertile age. EPMAJ 2013, 4:24. <http://www.epmajournal.com/content/4/1/24/abstract>.
7. Kalenska O.V., Beniuk V.A., Goncharenko V.N. Assessment of endometrial receptor systems for PPPM approach for endometrial hyperplasia in reproductive age women. / EPMA Journal 2014, 5 (Suppl 1): A40. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A33/abstract>
8. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis / A. Ferenczy // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 4, N 4. – P. 312 – 322.
9. Hammond M.G. The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture / M.G. Hammond, Oh. Sung – Tack, J. Anners // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1993. – Vol. 168. – P. 1131 – 1138.
10. Vinatier D. Is endometriosis an endometrial disease? / D. Vinatier, M. Cosson, P. Dufour // Europ. J. Obstet. Gynaec. And Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 91, N 2. – P. 113 – 125.
11. Yen SSC, et al. // Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, Philadelphia-Tokyo: W.B. SAUNDERS COMPANY 1999.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Кашута В.Е., Бакуменко* М.Г., Книженко* И.Б.,
Кадук* Ю.Г., Гиль* В.Л.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

*Харьковская городская студенческая больница, Харьков

Эксфузионно-инфузионные методы очищения крови (экстракорпоральное очищение крови, эфферентные методы, прямое очищение крови), получившие свое распространение в последние десятилетия XX столетия, значительно расширили возможности в лечении болезней, ранее считавшихся безнадежными.

Теперь трудно представить отсутствие многочисленных методов прямого очищения крови, подключающихся к лечению в случаях недостаточной эффективности традиционных методов. Выполняя органозамещающие и сверхорганные функции, эти методы зачастую являются единственным средством поддержки в угрожающих жизни ситуациях. Принцип их действия, заключающийся в удалении из системного кровотока патологических и условно-патологических агентов, прямо противоположен медикаментозному лечению, основанному на введении в организм различных лекарственных препаратов. Тем не менее, методы прямого очищения крови не противопоставляются, а дополняют традиционную терапию.

Эксфузионно-инфузионные методы очищения крови в организме человека используются в случаях чрезмерного накопления в крови чужеродных агентов или продуктов нормального обмена веществ, вызывающих острые и хронические заболевания, вплоть до состояний, угрожающих жизни.

Используемые в настоящее время эксфузионно-инфузионные методы очищения крови имеют широкий спектр воздействий на организм. Среди этих воздействий выделяют основные: детоксикация (элиминация токсичных субстанций, биотрансформация токсичных субстанций, деблокирование биологических систем детоксикации), реокоррекция (снижение вязкости крови, повышение пластичности клеток крови, снижение агрегационных свойств, уменьшение количества клеток крови) и иммунокоррекция (элиминация антигенов, антител, ЦИК, иммунокомпетентных клеток, деблокирование иммунной системы).

Наибольшим суммарным детоксикационным свойством обладают плазмаферез, гемодиализ, гемофильтрация, гемо- и плазмосорбция. Наилучшее гемокорректирующее действие оказывают плазмаферез, эритроцитаферез и гемофильтрация. Максимальным иммунокорректирующим свойством обладают плазмаферез и лимфоцитаферез.

Кроме того, проведение эксфузионно-инфузионных методов очищения крови сопровождается типичной стресс-реакцией в виде кратковременной иммунодепрессии, гемодинамических реакций, перераспределения клеток крови, активации эндокринной системы и метаболических процессов, проходящих на фоне управляемой гемодилуции, гипокоагуляции, изменении активности системы регуляции агрегатного состояния крови, введения инфузионных, трансфу-

зионных и медикаментозных средств направленного действия, заместительной лекарственной терапии.

Среди эксфузионно-инфузионных методов очищения крови широко применяется плазмаферез. Это избирательное удаление из организма плазмы. После разделения форменные элементы возвращают в системный кровоток, а плазму заменяют внутривенным введением какого-либо стерильного раствора. В результате этого кровь освобождается от токсинов, ядов и других вредных веществ, накапливающихся в организме.

Принцип метода основан на удалении плазмы, содержащей токсины, с адекватным замещением различными инфузионными средами (кристаллоиды, коллоиды, донорская плазма, альбумин). При этом удаляются вещества различной молекулярной массы от низко- до крупномолекулярных структур: антигены, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, медиаторы воспаления, избыток фибриногена, криоглобулины, бактерии и их токсины, продукты распада тканей и клеток.

Механизм лечебного действия плазмафереза связан не только с механическим удалением токсических веществ, но и с общей реакцией организма на эксфузию. При кровопотере запускаются механизмы активации защитных сил организма: активируется симпатoadреналовая система, изменяются обменные процессы между водными секторами, мобилизуются тканевые белок, запасы железа и других пластических материалов, стимулируется гемопоэз с ускорением созревания клеток в костном мозге. Имеет значение также разведение крови консервантом, гемодилуция инфузионными средами, деплазмирование эритроцитов и других клеток.

Все вышеперечисленные механизмы обеспечивают: деблокирование рецепторов и повышение функциональной активности кроветворных, фагоцитирующих, иммунокомпетентных клеток; иммунокоррекцию; улучшение микроциркуляции крови; противовоспалительный эффект; удаление продуктов распада тканей и клеток (при гемолизе, миоглобинемии), микробов, ядовитых веществ, в том числе, связанных с белками.

Существует два основных метода плазмафереза – гравитационный и фильтрационный. Гравитационный метод плазмафереза осуществляется с помощью постоянно-проточного или фракционного центрифугирования в специальных аппаратах (ПФ-0,5; ФК-3,5, в аппаратах зарубежных производителей – Gambro, Fresenius, Terumo) или в пакетах центрифуг типа РС-6, ОС-6, ЦЛ-3,5. При фильтрационном методе осуществляется фильтрация крови в специальных плазмофильтрах различных фирм производителей.

В последние годы плазмаферез занял прочное место в интенсивной терапии многих заболеваний. Благодаря высокоэффективным биомедицинским технологиям, позволяющие удалять любой токсин, циркулирующий в плазме крови, плазмаферез широко применяется в профилактике и лечении различных заболеваний.

Плазмаферез применяется для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний благодаря способности удалять аллергены, аутоантитела и иммун-

ные комплексы, что широко применяется в аллергологии, ревматологии, дерматологии, терапии.

Применение плазмафереза в комплексной терапии бронхиальной астмы позволяет достичь урежения частоты астматических приступов, снятия гормонозависимости, снижения чувствительности к аллергенам.

Назначение плазмафереза при аллергических дерматозах, таких как атопический дерматит (с выраженными клиническими проявлениями, устойчивостью к традиционному лечению, при высоком уровне Ig E), крапивница (при распространенном поражении кожи, рецидивирующем течении, при резистентности к традиционной терапии) способствует уменьшению проявлений дерматоза, снижению частоты и выраженности рецидивов, нормализации иммунограммы.

При псориазе с высокой активностью процесса, неэффективностью традиционной терапии, с выраженными иммунными нарушениями применение плазмафереза способствует достижению клинической ремиссии.

В комплексной терапии заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия и др.) плазмаферез рекомендуют применять при высоком уровне ЦИК, торпидном течении, непереносимости традиционной терапии, что значительно уменьшает клинические проявления заболевания и улучшает лабораторные показатели, способствует снятию или уменьшению гормонозависимости, повышению чувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам.

При наличии активного аутоиммунного воспалительного процесса, нарушении белкового и липидного метаболизма, нарастании нефротического синдрома, недостаточной эффективности традиционной терапии при гломеруло-нефрите назначение плазмафереза в комплексной терапии позволяет достичь клинической и лабораторной ремиссии.

Широко используют плазмаферез и в кардиологической практике. При системном атеросклерозе плазмаферез улучшает показатели реологических свойств крови и липидного обмена, нормализует содержание холестерина в крови, что позволяет приостановить развитие атеросклероза и его осложнений. Применение плазмафереза в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стабильная и нестабильная стенокардия, толерантность к медикаментозной терапии) дает возможность прекратить или уменьшить приступы стенокардии, снизить толерантность к медикаментозной терапии. При резистентности к медикаментозной терапии у больных гипертонической болезнью назначение плазмафереза способствует снижению АД, повышению чувствительности к гипотензивным средствам.

Рекомендуют применение плазмафереза в пульмонологии. У больных острыми инфекционными деструкциями легких и плевры при неэффективности традиционной детоксикационной терапии, коагулопатии потребления, торпидно протекающем синдроме гиперкоагуляции, синдроме вторичного иммунодефицита применение плазмафереза приводит к снижению клинических и лабораторных показателей интоксикации, нормализации гемостатического потенциала и иммунологической реактивности.

При нарастании клинико-рентгенологических проявлений саркоидоза легких, высокой иммунологической активности плазмаферез в комплексной терапии способствует разрешению рентгенологических проявлений и нормализации иммунограммы.

Эффективен плазмаферез при воспалительных заболеваниях внутренних органов, травмах, ожогах, инфекционных заболеваниях. При тяжелом течении вирусных и бактериальных инфекций, неэффективности традиционной терапии применение плазмафереза позволяет уменьшить лихорадку, выраженность интоксикации, стабилизировать гемодинамику.

Широко применяют плазмаферез в гастроэнтерологии. Показаниями к применению плазмафереза является механическая желтуха (обтурация и окклюзия желчевыводящих протоков различного генеза), сопровождающаяся декомпенсированной интоксикацией, билирубинемией более 150 ммоль/л, резистентностью к традиционной детоксикационной терапии. После проведения плазмафереза наблюдается снижение проявлений гипербилирубинемии, явлений эндотоксикоза, печеночной недостаточности. Применение плазмафереза при печеночной недостаточности приводит к уменьшению выраженности интоксикации и энцефалопатии, восстановлению коагуляционного потенциала крови. Применение плазмафереза при деструктивном панкреатите способствует снижению симптомов интоксикации, органных реакций на деструкцию, стабилизации жизненно важных функций. Снижение выраженности холестаза, цитолиза, гипергаммаглобулинемии, отеков и асцита наблюдается при применении плазмафереза больным с хроническими гепатитами. При устойчивости к медикаментозному лечению, торпидном течении неспецифического язвенного колита включение в комплексную терапию плазмафереза уменьшает выраженность диспептических расстройств и проявлений кахексии.

Плазмаферез позволяет достигать наилучших результатов на первых этапах лечения пациентов с нарко-, алко-, и токсикозависимостью, быстро купируя абстинентный синдром.

Данный метод успешно применяется для профилактики и лечения хронических интоксикаций, острых отравлений, профзаболеваний, связанных с вредными условиями труда, а также используется для лечения скрытых генитальных инфекций, токсикозов беременности, резус конфликтов, что предупреждает нарушения развития плода.

Также плазмаферез применяется в качестве anti – ageing терапии, предотвращается преждевременное старение клеток, происходит «омолаживание» организма в целом.

В профилактических целях плазмаферез показан людям, у которых в течение жизни, в результате перенесенных заболеваний или под влиянием экологических факторов, образовались аутоантитела и эндотоксины, которые приводят к повреждению клеток и патологическим изменениям состава внутренней среды организма и нарушениям иммунитета.

Таким образом, благодаря улучшению реологических свойств крови, мощного детоксикационного эффекта, иммунокорректирующего действия, в результате активного воздействия на течение различных заболеваний методы

прямого очищения крови, в частности плазмаферез, нашли широкое применение в лечебной практике.

Литература

1. Аграненко В.А., Кавешникова Б.Ф. Трансфузионная медицина – современные проблемы и перспективы // Гематол. и трансфузиол. – 1994. – Т. 39, №1. – С. 41-44.
2. Амосова Е. Н., Яременко О. Б., Снежкова Е. А., Дранник Г. В. Эффективность иммуносорбции у больных системной красной волчанкой: двойное слепое контролируемое исследование //Терапевт. архив.– 1997.– № 12. – С. 18 – 20.
3. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия. – 1997. – №4. – С.3-6.
4. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Шугаев А.И. Энтеросорбция (введение в проблему). – Л.,1991. 34с.
5. Визель А.А., Гурылева М.Э., Визель Е.А. Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2004. – Т 6, № 3. – С.232-242
6. Дворецкий Л. И., Воробьев П. А., Илюшина И. Г. Место плазмафереза в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы//Терапевт. арх. – 1987. – № 3. – С. 57–59.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. – М., 2001.–175с.
8. Доминик Виньон. Риск, связанный с переливанием крови // Анест. и реанима. – 1999. – С.27-42.
9. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Неспецифический язвенный колит: современное состояние проблемы // Газета «Здоров'я України». – 2006. – №21/1
10. Калинин Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения /Изд-во ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2006. –168 с.
11. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии. – М.: Аир – Арт, 2000. – 528 с.
12. Кулаков В.И., Серов В.П., Абубакирова А.М. и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М.: Триада-Х, 2001. – С.331.
13. Логачева И. В., Лещинский Л. А., Однопозов И. И., Чернышева Н. Г. Лечебное применение плазмафереза и токоферола у больных ИБС.– Клиническая медицина, 1998.– 76: 10.– С. 29–32.
14. Новикова Р.И., Шано В.П., Хмель О.Н., Абашина Т.Е., Зайцев Ю.Г., Влодавский Е.А. Эфферентные методы лечения синдрома Лайелла // Советская медицина, 1990, №12, с. 108-111.
15. Опыт применения плазмафереза в лечении гормонорезистентной бронхиальной астмы/Палеев Н. Р., Царькова Л. Н., Ильченко В. А. и др.//Клин. медицина. – 1990. – № 1. – С. 63–66
16. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения(Методическое пособие для врачей) / Под ред. Ю.М. Лопухина // эфферентная терапия. – 1996. – №4. – С.3-35.
17. Потеев Н.С., Воробьев П.А., Пакирдинов А.Б. и соавт. К вопросу о механизмах терапевтического действия плазмафереза при хронических дерматозах // Вестн. дерматол. –1991. –№5. –С. 26–29.
18. Практическая трансфузиология / под ред. Г.И. Козинца. – М.: Практическая медицина, 2005. – 544 с.:ил.

19. Терехова С.Н., Сидорук Е.А., Кормачов М.В. и др. Плазмаферез в лечении латентнопротекающего синдрома ДВС у больных бронхиальной астмой // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, №2. – С. 190-192.

20. Ткачев С.И. Значение экстракорпоральных методов в комплексном лечении больных с печеночно-клеточной недостаточностью при различных заболеваниях печени : диссертация... кандидата медицинских наук : 14.00.05 / Ткачев Сергей Иванович; [Место защиты: ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия»] Челябинск, 2005. – 139 с.

21. Хамидов Ш.А., Пакирдинов А.Б., Курбанов О.Д. Показатели суточной динамики циркулирующих иммунных комплексов у больных атопическим дерматитом в процессе лечения плазмаферезом и гипербарической оксигенацией. В кн.: Дисхромии, микозы и другие проблемы современной дерматовенерологии: Сборник статей и докладов симпозиума дерматовенерологов Республики Узбекистан. Андижан 1995;86.

22. Чаленко В.В., Редько А.А. с соавт. Флуоокоррекция. – СПб., 2002. 581с.

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

Киреев И.В., Жаботинская Н.В., Рябова О.А.,
Бакуменко М.Г., Книженко И.Б.,
Кубата С.Г., Резникова Н.Н., Шевченко Н.А.
Национальный фармацевтический университет
Харьковская городская студенческая больница

Термин «раздраженный кишечник» появился в литературе в 30-х годах прошлого века [6], но в Украине его начали использовать лишь в последнее время. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это расстройство моторной и секреторной функции кишечника без структурных изменений органа в результате взаимодействия психосоциальных факторов и физиологии пищеварительного канала через ось «мозг-кишечник» [1, 4]. СРК относится к функциональным заболеваниям кишечника и является диагнозом исключения, который может быть поставлен после тщательного обследования больного, позволяющего исключить наличие у пациента органических заболеваний ЖКТ [26]. СРК, с одной стороны, является патологией, которую большинство врачей общей практики считают несерьезной, а с другой – существенно нарушают качество жизни больного.

Около 15-20% населения земного шара страдает СРК [8]. Оценить истинную распространённость данного заболевания сложно, так как СРК может быть отнесен к так называемым болезням-айсбергам [7]. Больные, обращающиеся за медицинской помощью («пациенты»), образуют верхнюю часть айсберга и составляют до 30 % от всех лиц, страдающих СРК. «Не пациенты» – это остальные больные, которые по различным причинам предпочитают лечиться самостоятельно. Помимо этого выделяют третью группу «суперпациенты» или «неудовлетворительные больные», которые прошли массу (частью ненужных) обследований и резистентны к назначаемым лекарственным средствам. Врачи общей практики занимаются больными с СРК, которые хорошо отвечают на проводимую терапию (около 12%), а «суперпациенты», как правило, попадают к гастроэнтерологам [2]. Статистических данных о распространенности этого функционального заболевания кишечника в Украине на сегодня нет, однако высокая заболеваемость не вызывает сомнений. У женщин СРК развивается в 3 раза чаще, чем у мужчин. Наиболее часто СРК диагностируют у лиц молодого, трудоспособного возраста: 13,5% у лиц в возрасте 15-34 лет, 13% – 35-44 лет и 9% – 45 лет и старше. Прогноз заболевания благоприятный, т. к. течение СРК хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее [8].

Основными причинами развития СРК являются: психоэмоциональный стресс, перенесенные кишечные инфекции, генетическая предрасположенность, нерегулярный приём пищи. В развитии СРК принимают участие два основных патогенетических механизма: висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника [10]. В результате повышения внутрикишечного давления происходит раздражение блуждающего нерва и спинномозговых нервов.

Далее болевые импульсы передаются в головной мозг и происходит холинергическая стимуляция системы «головной мозг-кишка», что изменяет как моторную, так и секреторную активность кишечника, вызывая запор или диарею [3, 24]. При наличии генетической предрасположенности у личности складывается психологический тип, у которого при низком уровне резистентности к стрессовым воздействиям и слабой социальной поддержке происходит сбой в регуляции функций желудочно-кишечного тракта и формируется СРК. Важную роль играет нарушение баланса биологически активных веществ, участвующих в регуляции функции кишечника, в частности нарушение синтеза или обратного захвата серотонина может быть ответственным за возникновение СРК [13, 15].

Согласно Римским критериям III 2006 года [18, 11] диагноз СРК устанавливают при наличии рецидивирующей абдоминальной боли или ощущения дискомфорта в области живота в течение 3 дней каждого месяца за последние 3 месяца в сочетании с двумя или более из следующих признаков: улучшение состояния после дефекации; начало связано с изменением частоты стула; начало связано с изменением формы кала. Кроме того, Римские критерии III [18, 11] акцентируют внимание специалистов на основных клинических симптомах СРК: частота дефекации менее 3 раз в неделю или более 3 раз в день, шероховатый/твердый или мягкий/водянистый стул, натуживание во время дефекации, императивные позывы к дефекации (невозможность задержать опорожнение кишки), ощущение неполного опорожнения кишки, выделение слизи во время дефекации, чувство переполнения, вздутия или переливания в животе. Симптомами, исключающими диагноз СРК на основании Римских критериев III 2006 года [18, 11], являются немотивированное уменьшение массы тела, начало заболевания в пожилом возрасте, сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), постоянная интенсивная боль в животе как единственный и основной симптом, прогрессирование выраженности симптомов, лихорадка, ректальные кровотечения, безболезненные поносы, стеаторея, непереносимость лактозы, фруктозы и глютена, изменение лабораторных показателей.

Выделяют следующие формы СРК: СРК с запором; СРК с диареей; СРК смешанный (с болью и метеоризмом) и неспецифичный СРК, при котором изменения консистенции кала неспецифичные и недостаточные для того, чтобы классифицировать их как другие варианты.

В лечении пациентов с СРК можно выделить три основных направления [27]. Первое – это общие мероприятия, включающие в себя разъяснительную работу с больными, «снятие напряжения», диетические рекомендации и ведение пищевого дневника. Второе направление больных с СРК – применение психотропных средств и психотерапевтических методов. Третье направление – это фармакотерапия, которая строится с учетом наличия у пациента того или иного клинического варианта заболевания [28]. К общим мероприятиям относятся диетические рекомендации, образование больных и снятие у них напряжения, ведение дневника. Диетические рекомендации для больных с преобладанием диареи предполагают ограничение содержания в пищевом рационе продуктов, богатых грубоволокнистой клетчаткой (в частности, сырых овощей и фруктов), исключение кофе и алкогольных напитков, стимулирующих пери-

стальтику кишечника. При доминировании в клинической картине запоров наоборот важно обогащение рациона питания пищевыми волокнами: хлеб из муки грубого помола, пшеничные отруби, овощи, фрукты [18, 11]. Самое серьезное внимание следует уделять образованию больных. Больному необходимо объяснить на доступном ему уровне механизмы возникновения кишечных расстройств. «Снятие напряжения» лучше всего достигается с помощью «позитивного диагноза», т.е. подробной демонстрации больному всех данных проведенного обследования с акцентом на нормальные заключения. Определенную пользу может принести ведение больными дневника, в котором они фиксируют время появления клинических симптомов и возможную, по их мнению, причину возникновения кишечных расстройств. Такой дневник помогает, с одной стороны, лучше понять факторы, способствующие развитию тех или иных нарушений, а, с другой стороны, дисциплинирует больных и убеждает в необходимости более ответственно относиться к своему заболеванию. Поскольку СРК отражает расстройство регуляции между ЦНС и автономной энтеральной нервной системой важным направлением лечения больных с СРК является применение психотерапевтических методов. Применяют все виды психотерапии, включая гипноз, «абдоминальный» вариант аутогенной тренировки, различные методы поведенческой психотерапии [7, 3].

Применение психотропных средств является важнейшим направлением фармакотерапии СРК. Проведенный различными авторами метаанализ контролируемых исследований подтвердил достоверно более высокую эффективность (доказательность класса IB) трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в отношении уменьшения выраженности болей в животе и диареи по сравнению с плацебо [14]. Благоприятное действие этих препаратов объясняется, с одной стороны, снижением уровня депрессии и тревожности, а с другой – способностью антидепрессантов непосредственно уменьшать проявления кишечных симптомов за счет влияния на ось «головной мозг – кишечник», и тем самым уменьшать выраженность кишечных симптомов [21, 22]. Трициклические антидепрессанты больше показаны больным с преобладанием диареи [14]. Среди них применяют amitриптилин в небольших дозах (10–50 мг/сут.), дезипрамин (норпрамин) по 50-100 мг/сут и нортриптилин (памелор, авентил) 75-100 мг/сут в 3-4 приёма. При СРК антидепрессанты употребляются в меньших дозах, чем при депрессии. Однако препараты этой группы характеризуются большим количеством побочных эффектов, выраженность и число которых нарастают по мере увеличения дозы: сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, учащенное сердцебиение, выраженная слабость и сонливость и др., что ограничивает их использование при СРК. Группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина больше показана больным с преобладанием запоров и рецидивирующим течением СРК, поскольку активация первого подтипа серотониновых рецепторов приводит к инициации перистальтики и секреции. Применяются флюоксетин (прозак) 20 мг ежедневно утром, минимальный курс составляет 3-4 недели, сертралин (золлофт) внутрь, 25–50 мг 1 раз в сутки утром или вечером, пароксетин (паксил) внутрь, утром – 10-20 мг/сут. У пожилых, истощенных больных, а также при

нарушении функции почек и печени начальная доза – 10 мг/сут, максимальная – 40 мг/сут. При беременности назначение допустимо только в случае крайней необходимости. Эффективность их несколько выше, чем трициклических антидепрессантов, а число побочных эффектов значительно меньше. В последние годы в лечении СРК с большим успехом применяется группа анксиолитических препаратов. Эффективен анксиолитик небензодиазепинового ряда – этифоксина гидрохлорид (стрезам). Стрезам может использоваться как дневной транквилизатор. Он характеризуется высоким уровнем безопасности с минимальным риском развития незначительных побочных эффектов (головокружение, кожные аллергические реакции). Доза и длительность лечения зависят от тяжести заболевания. Взрослым препарат обычно назначают по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. Рекомендуемый курс лечения составляет от 2 недель до 3 месяцев. [5]. Иногда людям с краткосрочными приступами беспокойства, которые ухудшают симптомы СРК, рекомендуются анксиолитики бензодиазепинового ряда, которые помогут снизить беспокойство, однако эти препараты нужно принимать только под наблюдением врача, так как они вызывают привыкание. Применяются следующие препараты: диазепам (валиум) назначают внутрь по 2,5–10 мг 2–4 раза в сутки, лоразепам (ативан) внутрь, по 1 мг 2–3 раза в сутки и клоназепам (клонопин) назначают в дозе 1,5 мг в сутки, разделенной на 3 приема. Постепенно дозу повышают на 0,5–1 мг каждый 3-й день до получения оптимального эффекта.

Третьим, важнейшим направлением лечения СРК является фармакотерапия, основными задачами которой являются: устранение болевого синдрома; коррекция СРК с преобладанием диареи; коррекция СРК с преобладанием запора. Фармакотерапия больных с СРК должна быть индивидуальной, гибкой и с обязательным учетом психосоматического статуса. Такой подход позволит уменьшить клинические проявления заболевания и повысить качество жизни больных.

Основной группой препаратов, которые применяются для купирования болей у пациентов с СРК, служат спазмолитики, эффективность которых по результатам метаанализа двойных слепых рандомизированных исследований при лечении больных с СРК составляет 53–61% [25]. Среди спазмолитиков применяются антихолинергические препараты и миотропные спазмолитики. Среди антихолинергических препаратов используются препараты красавки: платифиллин внутрь, по 3–5 мг 2–3 раза в сутки; в свечах – по 0,01 г 2 раза в сутки, бутилскопаламин (спазмобрю) назначают по 10 мг до 5 раз в сутки, гиосциамин (бускопан) внутрь по 1–2 таблетки трижды в день. Свечи применяются ректально по 1–2 штуке трижды в день. Однако при использовании препаратов данной группы развивается широкий спектр побочных эффектов, включая сухость во рту, затруднение мочеиспускания, нарушение зрения, что очень ограничивает их применение. Препаратом выбора в этой группе является бутилскопаламин (спазмобрю). Для спазмобрю характерно быстрое наступление спазмолитического действия (через 20–30 минут после приема внутрь) и длительное сохранение эффекта (на протяжении 2–6 часов). Существенным преимуществом спазмобрю является его низкая биодоступность (10 %) – лишь небольшое количество препарата попадает в системный кровоток.

К синтетическим антихолинергическим препаратам, применяемых для лечения СРК, относят: отилония бромид (спазмомен) 2-3р/сут по 1 табл., дозу можно увеличить до 4 раз в день, дицикламин (бентил) вводят в/м однократно по 2 мл (дозу можно повторить через 4-6ч). Эти препараты обладают высокой спазмолитической активностью, но, все же, системные проявления антихолинергического действия сохраняются при применении и этих лекарственных препаратов. Важное место среди спазмолитиков отводится пинаверию бромиду (дицител), который обладает свойствами слабого М-холинолитика и селективного блокатора кальциевых каналов, расположенных на внешних мембранах гладкомышечных клеток пищеварительного тракта [29]. Применяется во время приема пищи по 0,05 г 3 раза в сутки. Очень популярен в Европе другой синтетический антихолинергический препарат со свойствами селективного блокатора натриевых каналов мебеверин (дуспаталин) [16]. Он препятствует попаданию в клетку ионов натрия, вследствие чего невозможным становится последующее поступление туда ионов кальция. Мебеверин является препаратом, обладающим высокой спазмолитической активностью и одновременно не вызывающим мышечную гипотонию. Назначается мебеверин по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день. Опубликованные результаты плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности мебеверина в лечении больных с СРК, составляющей 81–83 % и значительно превышающей показатели использования плацебо. К этой же группе относится дицикловерин, применяемый взрослым в начальной дозе 80 мг/сут в 4 приема, затем дозу повышают до 160 мг/сут. Также для купирования болевого синдрома используются миотропные спазмолитики. Они относятся к наиболее часто назначаемым препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в многочисленных исследованиях. К числу спазмолитиков миотропного ряда относятся папаверин, дротаверин. Папаверин применяется внутрь, по 40-60 мг 3-4 раза в сутки, высшая разовая доза – 200 мг, суточная – 600 мг. Дротаверин используется в суточной дозе – 120-240 мг в 2-3 приема.

При преобладании в клинической картине СРК диареи для фармакотерапии возможно применение препаратов следующих групп: противодиарейных средств, пробиотиков, фитопрепаратов – отвары плодов черемухи и черники, корневища лапчатки и змеевика, соплодия ольхи; спазмолитический эффект оказывают мята и ромашка. В качестве антидиарейных средств применяют группу средств, ингибирующих перистальтику кишечника. Препарат лоперамид (имодиум) применяется в невысоких дозах 2–4 мг в сутки [23, 19]. Также применяют антагонисты 5HT₃-рецепторов серотонина: алосетрон (лотронекс), цилансетрон 2-6 мг 2 раза в день, ондансетрон (осетрон) суточная доза составляет в среднем 8-32 мг, трописетрон (навобан) – 2-6мг 2р в день. Однако, из-за своих потенциальных побочных эффектов (вероятность развития ишемического колита) алосетрон рекомендуют использовать только пациентам с трудно купируемой диареей по предписанию гастроэнтеролога.

Рекомендации Римских критериев III, основанные на результатах исследований в отношении пробиотиков, дают надежды относительно улучшения состояния больных и купирования симптомов СРК, особенно постинфекцион-

ного генеза за счёт восстановления нормальной кишечной микрофлоры. Ведущее место в этой группе занимает препарат Энтерол[®] 250, содержащий лиофилизированные дрожжи *Saccharomyces boulardii*. Рекомендуемая доза взрослым – по 1–2 капсулы или пакетика 2 раза в сутки, продолжительность лечения – 10–14 дней. Также возможно применение *Lactobacillus rhamnosus* GG. Применяются диетические добавки к рациону питания приёмом по 1–2 капсуле 1 раз в сутки во время еды течение 1 мес. и комбинированную добавку бифиформ по 2 табл. в день во время приема пищи.

При доминировании в клинической картине СРК запоров для фармакотерапии применяются следующие группы препаратов: слабительные средства, прокинетики, 5НТ₄-агонисты. Больным СРК для курсового лечения предпочтительнее применять слабительные средства, увеличивающие объем содержимого кишечника: лактулоза (дуфалак) от 15 до 45 мл в первые 3 дня, затем переходят на поддерживающую дозу 10-25 мл. Препарат лучше принимать 1 раз в день утром во время еды. Послабляющее действие лактулозы наступает обычно через 6–8 ч. В отличие от большинства слабительных лактулоза не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку толстой кишки и не вызывает привыкания. Поэтому может применяться длительное время [5]. Также в качестве слабительных используют средства, обладающие осмотическими свойствами: макроголь 4000 (форлакс) назначают по 1–2 пакетика в сутки. Содержимое пакетика необходимо растворить в стакане воды. Слабительное действие препарата наступает через 24–48 ч после приема. Мукофальк применяют по 1 чайной ложке (1 пакетик) 2-6 раз в день. Содержимое пакетика необходимо развести водой холодной температуры (150 мл) непосредственно перед употреблением. Во время лечения мукофальком для профилактики обезвоживания нужно употреблять достаточно жидкости (не меньше 2-2,5 литра в сутки) [5]. Также используют пищевые волокна псиллиум (метамуцил) по 2-3 капсулы 3 раза в день во время еды. А вот растительные слабительные не рекомендуются, т.к. могут усилить боли и спазмы. Среди современных слабительных средств, рекомендованных Food and Drug Administration (США) необходимо отметить селективный активатор хлорных каналов лубипростон и агонист рецепторов гуанилатциклазы типа С – линаклотид. Лубипростон (амитиза) избирательно воздействуя на хлорные каналы приводит к усилению секреции в просвет кишечника жидкости. Увеличение объема содержимого кишечника стимулирует перистальтику и облегчает его прохождение. Лекарственное средство одобрено для фармакотерапии сильных запоров женщинам старше 18 лет, которым не помогает другое лечение. Применяется внутрь по 8 мг 2 р/сут [17]. Линаклотид уменьшает чувствительность висцеральных рецепторов, увеличивает секрецию жидкости и ускоряет транзит содержимого кишечника. В терапевтических дозах лекарственное средство не оказывает системного действия и применяется 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность препарата была доказана в 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Помогает нормализовать моторику прием прокинетиков стимуляторов моторики ЖКТ: метоклопрамид (церукал) взрослым дают внутрь обычно по 10 мг 3 раза в день до еды. Внутримышечно (или внутривенно) вводят по 2 мл (10

мг препарата) 1-3 раза в день. Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Домперидон (мотилиум) принимают внутрь по 10 мг 3-4 раза в сутки за 15-30 мин до еды.

Селективный агонист 5HT₄-рецепторов серотонина тегасерод (зелнорм, фрактал) в дозе 2-6 мг 2 раза в сутки увеличивает частоту актов дефекации, уменьшает выраженность болей и метеоризма. Необходимо отметить, что 30 марта 2007 Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США распорядилось изъять зелнорм из продажи, обосновывая это тем, что терапия этим препаратом увеличивает риск развития инфаркта или инсульта. Было разрешено применение только в исключительных, обоснованных ситуациях. Компания-производитель, утверждает, причинно-следственная связь между использованием зелнорма и сердечно-сосудистыми событиями отсутствует, так как у этих пациентов ранее уже существовали сердечно-сосудистых заболевания. В России зелнорм не зарегистрирован, на Украине разрешен под торговым названием фрактал.

Критериями эффективности лечения являются прекращение симптомов болезни или уменьшение их интенсивности; купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация стула и лабораторных показателей (ремиссия); улучшение самочувствия без существенной положительной динамики объективных данных (частичная ремиссия).

Литература

1. Синдром раздраженного кишечника. Учебное пособие под ред. Маева И.В., Москва 2004 г.
2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. // *Consilium medicum*. – Том 2/N 7/2000.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕДПресс, 1999.
4. Галлямова С. А., Махов В. М. Синдром раздраженного кишечника – локальное проявление системного функционального заболевания. *Materia Medica*, 2002, № 2 (34), с. 59–67
5. Звягинцева Т.Д. Синдром раздраженного кишечника: принципы диагностики и терапии // *Здоровья України* – 2073. – № 7/1. – С. 9-11.
6. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки. Практическое руководство для врачей. М, РГА, 1999; 28.
7. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2003. – № 6. – С. 2-10.
8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 85.
9. Маев И.В., Черемушкин С.В. Критерии диагностики и терапии синдрома раздраженного кишечника. *Врачебная газета*, №2, февраль, 2003 г.
10. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – от патогенеза к лечению // *Южно-Российский мед. журнал*. – 2004. – № 4. – С. 39-43
11. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary

care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61).

12. Brandt L.J. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104 (Suppl. 1), S1,S35.

13. Camilleri M. Serotogenic drugs: emerging therapies for IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. – London, 2002. – P. 179-190.

14. Clouse R.E., Lustmen P.I. Antidepressants for IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. – London, 2002. – P. 162-172.

15. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacol.* 2004, Apr; 141 (8): 1285–1293.

16. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol.* 2010, Feb 7; 16 (5): 547–553.

17. Drossman D.A. et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-results of two randomized, placebo-controlled studies // *Aliment. Pharmacol.* 2009, 29, 329–341.

18. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* 2006; 130: 1377–1390.

19. Efskind P.S., Bernklev T., Vatn M.H. A double-blind placebo- controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* 1996, 31, 463–468.

20. Ford A.C. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2008, 337, a2313.

21. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* 2009, Mar; 58 (3): 367–378.

22. Friedrich M., Grady S.E., Wall G.C. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression // *Clin Ther.* 2010, Jul; 32 (7): 1221–1233.

23. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A. L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, Suppl. 130, 77–80.

24. Mertz H., Morgan V., Tanner G et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 118. – P. 842-848.

25. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J. C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 1994, Oct; 8 (5): 499–510.

26. Spiegel B. M., Farid M., Esrailian E., Talley J., Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts // *Am J Gastroenterol.* 2010. Apr; 105 (4): 848–858.

27. Spiller R. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut.* 2007, 56, 1770–1798.

28. Thabane M., Kottachchi D., Marshall J. K. Systematic review and meta-analysis: Incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007. 26: 535–544.

29. Wittmann T., Feher A., Rosztoczy A., Janosi J. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // *Orv Hetil.* 1999, Feb 28; 140 (9): 469–473.

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ТОПИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ

Киреев И.В., Казаринова М.В., Жаботинская Н.В.,
Хижняк В.М., Юхно Г.А., Беловодская И.В., Коваленко В.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Городская детская поликлиника №23, г. Харьков

Частота аллергических заболеваний существенно возросла за последнее десятилетие, особенно в экономически развитых странах и в странах с неблагоприятной экологической ситуацией.

Аллергические заболевания у детей занимают первое место среди всей неинфекционной патологии [11, 13]. В структуре аллергопатологии детского возраста преобладают аллергодерматозы – аллергические заболевания кожи, запускаемые иммунологическими или псевдоаллергическими механизмами. По данным ISAAC, распространенность аллергодерматозов в детской популяции колеблется в широких пределах и составляет: в Австралии от 9,7 до 19,9%, в Латвии от 5,4 до 6,5%, в Польше от 13,2 до 15,5%, в Финляндии от 15 до 19%, в Швеции от 46,9 до 48,8% [3]. В Украине заболеваемость АД колеблется в пределах 0,3-1% [13].

Атопический дерматит (АД) составляет не только важную медицинскую, но и медико-социальную проблему. Например, в США лечение АД у детей обходится в сумму, превышающую 364 млн. дол. США [2], а общие расходы на лечение АД у детей и взрослых в Великобритании составляют примерно 465 млн. фунтов стерлингов. В Украине таких статистических данных нет.

Исследования [7,13] ясно показывают, что качество жизни младенцев, детей и подростков, заболевших АД и ухаживающих за ними лиц снижается, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. АД может вызывать у пациентов переживания, беспокойство, смущение, заниженную самооценку, социальную изоляцию и неуверенность в себе. Кожный зуд, расчесы и хроническое кожное воспаление приводят к выраженному нарушению сна и повседневной деятельности, ограничивают ребенка в отношении возможности заниматься спортом и социальных взаимоотношений. Уход за ребенком с АД сопоставим с уходом за ребенком с инсулинозависимым сахарным диабетом и является существенным финансовым бременем как для семьи пациента, так и для общества в целом.

С момента появления термина «атопический дерматит» прошло более 70 лет, но до сих пор по этому поводу не утихают споры. В клинической практике этот термин часто подменяется другими, например: экссудативно-катаральный диатез, аллергический диатез, атопическая экзема, эндогенная экзема, детская экзема, атопический нейродермит, диффузный нейродермит Брока, лихеноидный дерматит.

Такая подмена клинического диагноза АД приводит к отсутствию своевременной и адекватной помощи больному, поэтому большинство исследователей придерживаются термина «атопический дерматит», который отражает единый патологический процесс. При этом, например, атопическая экзема и атопический нейродермит представляют собой формы и стадии развития АД, что отражено в МКБ-10[1].

Чаще всего процесс манифестирует в виде пищевой аллергии.

Ведущим иммунопатологическим механизмом развития АД является изменение соотношения между Т-хелперами первого (Th-1) и Т-хелперами второго (Th-2) порядка в пользу последних, что приводит к изменению профиля их цитокиновой секреции и повышенной продукции общего и специфических IgE, которые фиксируются на мембранах тучных клеток и базофилов [14].

При повторном поступлении антиген распознается фиксированными на тучной клетке антителами, происходит активация тучной клетки с высвобождением медиаторов аллергического воспаления – гистамина, серотонина, кининов, которые обуславливают развитие ранней фазы аллергического ответа, проявляющейся у больных АД интенсивным зудом и гиперемией.

Далее воспалительный процесс приобретает хроническое течение, что определяется следующими механизмами. Т-клетки памяти способны мигрировать в кожу с последующей экспрессией на кератиноцитах, клетках Лангерганса и эндотелиоцитах, тем самым поддерживая местную активацию Т-клеток. Повторное или постоянное воздействие аллергена вызывает как немедленную, так и позднюю фазы аллергического ответа, а также клеточную пролиферацию по типу Th-2. В свою очередь, Th-2-клетки продуцируют цитокины, которые, с одной стороны, обеспечивают постоянное повышение уровня IgE, а с другой – стимулируют эозинофилы, тучные клетки и макрофаги к высвобождению различных медиаторов воспаления.

Поддерживает хроническое течение АД и так называемый зудо-расчесный цикл, поскольку зуд является постоянным симптомом АД. Кератиноциты, повреждаемые при расчесывании кожи, высвобождают цитокины и медиаторы, которые привлекают клетки в места кожного воспаления. Все это вместе приводит к реализации аллергического воспаления с преимущественной локализацией в коже.

Однако воспалительные поражения кожи при АД могут развиваться без участия IgE, тем более что, по данным литературы [12], приблизительно у 25 % больных АД уровень IgE не превышает нормального.

Безусловно, важную роль играют нейропептиды и лейкотриены, тучные клетки, эозинофилы, кератиноциты, нарушение барьерной функции эпидермиса. Тучные клетки, выделяющие при дегрануляции гистамин, протеазы, простагландины, лейкотриены, серотонин, расположены вблизи окончаний чувствительных нервов в коже и стимулируются не только ИЛ-4, но и нейропептидами, при этом прослеживается возможность психического влияния на манифестацию АД. Эти факторы рассматриваются как особо важные неспецифические механизмы в патогенезе АД. Кроме того, необходимо подчеркнуть важную роль и других неспецифических механизмов в развитии АД, которые проявля-

ются нарушением вегетативной иннервации систем организма в виде повышения холинореактивности, снижения β -адренореактивности и усиления α -адренореактивности; повышенной способностью тучных клеток и базофилов освобождать медиаторы на такие стимулы, на которые клетки «неатопиков» не отвечают освобождением медиаторов; усилением активации калликреин-кининовой системы с увеличением содержания кининов в сыворотке крови.

Следовательно, нельзя сводить патогенез АД только к нарушению иммунных механизмов. Они взаимосвязаны с неспецифическими механизмами. Клетки иммунной системы имеют рецепторы для медиаторов нервной системы, которая оказывает на них модулирующее действие. Поэтому нарушение вегетативной иннервации может приводить к модификации иммунного ответа [9,10].

Тактика фармакотерапии АД у детей зависит от многих факторов: этиологии, фазы заболевания (обострение, ремиссия), степени тяжести, распространенности процесса, возраста ребенка, наличия сопутствующей патологии и др. Основными принципами фармакотерапии АД, которые отвечают медицинским стандартам, являются: патогенетический подход, комплексная терапия и этапность в проведении лечения.

Лечение АД предусматривает использование следующих мероприятий: элиминация аллергенов (элиминационные охранительные режимы, диетотерапия), базисная терапия (антигистаминные препараты), наружная терапия), купирование обострения заболевания, коррекция сопутствующих заболеваний (ферменты, пробиотики, антибактериальные препараты, антигельминтная терапия и др.), коррекция иммунологических нарушений [8,11].

На сегодняшний день всё большее значение приобретает фармакотерапия АД негормональные препараты, известными как топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – группа D11A H, согласно АТС классификации [1]. Механизм действия и свойства ТИК хорошо изучены *in vitro* и *in vivo*. Действие ТИК заключается в том, что они блокируют развитие воспалительных и аллергических процессов в самом начале и предотвращают дальнейшее повреждение кожи. Молекула действующего вещества высокоаффинно связывается со своим рецептором, находящимся в цитозоле Т-лимфоцита, – макрофилином-12 [6]. Комплекс ТИК-макрофилин ингибирует кальциневрин, являющийся кальций-зависимой фосфатазой, вследствие чего угнетается транскрипция матричной РНК соответствующих генов воспалительных цитокинов, синтез и последующее высвобождение из Т-лимфоцитов интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-10), туморнекротизирующих факторов (TNF- α и TNF- γ), в результате чего снижается выраженность стимулируемой этими цитокинами пролиферации Т-лимфоцитов в инфильтрате кожи [4]. При этом отсутствует негативное влияние на кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки Лангерганса. Препараты эффективно угнетают воспаление кожи, но при этом не вызывают развитие ее атрофии. Использование ТИК на начальных стадиях обострения поможет быстро снять все симптомы заболевания и не допустить развития тяжелых обострений. Для местного лечения пациентов с АД одобрены два препарата: такролимус (Протопик – мазь 0,03 и 0,1%) и пимекролимус (Элидел – крем 1%) [1]. Что касается эффективности наружной терапии АД, изученной при прове-

дении ряда исследований с убедительной доказательной базой [4,5], то необходимо подчеркнуть следующие преимущества использования ТИК: улучшение при обострении АД отмечается у 50% детей уже в течение первой недели применения и проявляется уменьшением (заметным через 48 ч от начала применения) или даже исчезновением зуда, а в конце этого срока очевидно очищение кожи, которое нарастает на протяжении 6 последующих недель; уменьшается количество обострений АД, увеличивается время ремиссии и таким образом снижается (в 4 раза) потребность в использовании топических глюкокортикостероидов (ГКС) в остром периоде болезни; длительное применение ТИК в качестве контролирующей терапии АД позволяет избежать развития обострений болезни, требующих лечения топическими глюкокортикостероидов у 50% пациентов со средней степенью тяжести течения АД; более, чем в 5 раз, увеличивает продолжительность ремиссии (с 26 дней до 5 месяцев в сравнении с базисным применением увлажняющих и смягчающих средств ухода за кожей).

Таким образом, к несомненным достоинствам ТИК следует отнести следующее:

- уникальную молекулярную структуру с выраженной липофильностью и высоким сродством к коже, что обеспечивает кожную избирательность его противовоспалительного действия;

- высокую противовоспалительную активность в коже и низкий потенциал воздействия на местный и системный иммунный контроль;

- избирательность действия на Т-лимфоциты в отличие от глюкокортикостероидов и отсутствие влияния на клетки Лангерганса, отсутствие атрофогенного потенциала, что позволяет наносить его на любые участки поражения независимо от их локализации и площади обрабатываемой поверхности даже у маленьких детей;

- значительно меньшую способность проникать через кожу, то есть низкую системную биодоступность – менее 1% (у 60% пролеченных пациентов его вообще невозможно выявить в крови), что гарантирует отсутствие системных побочных реакций, при этом биодоступность не зависит от площади обрабатываемой поверхности. ТИК проникают в системный кровоток в среднем в 100 раз меньше, чем топические ГКС.

Литература

1. Компендиум 2012 – лекарственные препараты (2012) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРИОН, Киев, 2320 с. (<http://compendium.com.ua>).
2. Mutius E. Epidemiology of asthma: ISAAC The International Study of Asthma and Allergy in Childhood // *Pediatr. Allergy and Immun.* – 1999.- 7 (9 Suppl.).- P.54-56
3. Schultz Larsen F. The epidemiology of atopic dermatitis // *Epidemiology of Clinical Allergy/ Allergy Burr M.L.(ed).*- Basel, Karger, 1993.- V.31. – P. 9-28.
4. Food allergy // *EAACI News letter.*- Dec., 2004.- P. 1-13.
5. Lee N.J., McDonagh M., Chan B. et al. (2008) Drug Class Review: Topical Calcineurin Inhibitors: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10462>).
6. Leung D. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease.// *All Clin Immunol.* – 1995. – № 96. – P. 312-319.

7. Вельтищев Ю.Е., Стефани Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста.- М., 1996,- 384 с.
8. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. // Cons. Med. – 2001. – № 3 (4). – С. 176-183
9. Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты атопического дерматита. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3. – С. 14-7.
10. Феденко Е.С. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к иммуотропной терапии атопического дерматита: автореф. дисс. д.м.н. (14.00.36). –М., 2000. – 50 с.
11. Короткий Н.Т. Атопический дерматит у детей: современная тактика и лечение. // Трудный пациент. – 2007. – С. 10.
12. Лусс Л.В., Жихеева Г.Н., Тузлукова Е.Б., Царев С.В. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. // Леч. врач.. – 2000. – 4. – С. 24-27.
13. Охотникова Е.Н. Атопический дерматит: сложности терминологии, ранней диагностики и адекватной терапии. // Здоров`я людини.. – 2009. – 4/1.
14. Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. 2005. P. 2302–2304.

ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ G ЛЮДИНИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНІ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

Киреєв І.В., Казаринова М.В.,
Козько В.М., Сохань А.В., Гойденко А.А., Маркуш Л.І.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків.
Кафедра інфекційних хвороб
Харківського національного медичного університету.
Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харків.

Ураження центральної і периферійної нервової системи є одним із найзагрозливіших, не завжди зворотних і тяжко виліковних наслідків інвазії або активізації герпес-вірусів в організмі людини. Вірус простого герпесу (ВПГ), виявляючи значну тропність до нервової системи, може спричиняти як гострі, так і хронічні ураження нервової системи [1-7, 13]. Зокрема при герпетичних менінгоенцефалітах залишкові явища реєструються у 50- 70 % хворих [2-5, 8, 14].

Клінічні форми герпесвірусних уражень нервової системи залежать від збудника та локалізації патологічного процесу. Віруси простого герпесу 1-го та 2-го типів частіше викликають енцефаліти, менінгоенцефаліти, енцефаломієліти [6, 7], рідше ураження периферійної нервової системи у вигляді полірадикулоневритів, невритів лицьового нерву [8, 13]. Для цитомегаловірусної інфекції характерний субклінічний перебіг, але все частіше виникають тяжкі форми захворювання, пов'язані з первинним інфікуванням або реактивацією вірусу. Клінічна картина залежить від виду зараження (первинне, реінфекція, реактивація латентного вірусу), шляху інфікування та стану імунної системи [9, 11].

Герпетичний енцефаліт (ГЕ) складає 10 – 20% всіх вірусних уражень ЦНС, та спостерігається у людей всіх вікових груп. Частіше хворіють особи віком від 5 до 30 та понад 50 років. У 30% випадків ГЕ виникає при первинному зараженні, як правило в дитячому віці, у 70% – при реактивації латентної інфекції [10, 12, 15]. У дорослих в більшості випадків збудником є ВПГ-1, у дітей – частіше ВПГ-2.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету упродовж 6 років спостерігались 57 хворих на герпетичний менінгоенцефаліт. Діагноз встановлювався на підставі даних дослідження крові та ліквору методами ІФА та ПЛР; також використовувались інструментальні та клінічні методи обстеження хворих. Серед обстежених було 26 (45%) чоловіків і 31 (55%) жінок віком від 16 до 62 років. Хворі були розподілені на 3 групи в залежності від отриманого лікування. Так, у першій групі (15 хворих) поряд із загально прийнятою патогенетичною терапією призначалась противірусна терапія ацикловіром (зовіракс, медовір) та специфічний людський імуноглобулін G проти вірусу герпесу (фірми Біофарма) першого або другого типу (в залежності від етіології захворювання); другу групу склали хворі, які отримували противірусну терапію ацикловіром та патогенетичну терапію (19 хворих); третю групу склали хворі, що отримували лише

патогенетичну терапію (21 хворий). Групи хворих були сопоставимі за віком, полом та ступенем тяжкості захворювання.

Патогенетична терапія складалась з дезінтоксикаційних інфузійних препаратів, засобів для зменшення набряку головного мозку, підтримки функції дихання та серцево-судинної системи, нормалізація водно-електролітного балансу, протисудомна, профілактики та лікування бактеріальних ускладнень, десенсибілізуючих засобів.

Результати та їх обговорення. В перебізі герпетичного ураження ЦНС виділяють такі стадії процесу: рання, розпалу, стабілізації, зворотнього розвитку симптомів.

Аналізуючи клінічний перебіг захворювання, слід зазначити, що у 34 хворих захворювання мало тяжкий перебіг, у 23 хворих – середньотяжкий. Хворі на герпетичний менінгоенцефаліт були пригноблені, загальмовані, сонливі. У більшості хворих на менінгоенцефаліт ураження шкіри та слизових оболонок були відсутні, але в 10-25% випадків спостерігалась герпетична висипка на шкірі обличчя.

Привертають увагу різні варіанти початку захворювання. Так, у 40 хворих (70%) захворювання починалося гостро з підвищення температури тіла до 37.5 – 38° С, головного болю, слабкості. В динаміці через 16 – 20 годин з`являлась нудота, повторна блювота, температура тіла підвищувалась до 38 – 39° С, посилювався біль голови. Протягом 2 – 4 діб ці симптоми зростали. На 2 – 4 добу у більшості хворих з`являлись симптоми ураження черепно-мозкових нервів та їх ядер, у третини хворих спостерігались збудження, галюцинації – у 11 хворих (20%), марення та неадекватність поведінки – майже у 50% хворих.

В 1/3 випадків захворювання виникало поступово, протягом декількох діб зростали симптоми захворювання. В цих випадках спочатку з`являвся астено – вегетативний синдром, на 2 – 3 добу підвищувалась температура тіла до 37 – 37,5°С, виникав головний біль. В динаміці через 24 – 36 годин з`являлась нудота, блювота, на 4 – 6 добу на тлі невираженої інтоксикації виникали, марення, інтелектуально – мнестичні розлади, неадекватність поведінки, судоми, порушення свідомості (у 1/3 хворих) до коми різного ступеня. Менінгеальні знаки, як правило, слабо виражені. Так, симптом Брудзінського як правило не виявляється, а ригідність потиличних м'язів та симптом Керніга мають сумнівний характер. У стадії розпалу хвороби виникали осередкові та патологічні симптоми, що відображають ураження тканини головного мозку. В неврологічному статусі у хворих відзначались як загально мозкові порушення у виді сопорозного стану, найсильніших болів голови, так і вогнищеві симптоми ураження ЦНС. Бульбарний симптомокомплекс, патологічні рефлекси Бабінського, Опенгейма та Россолімо, парези кінцівок відзначались у 7 хворих (12%). У 10 хворих (17.5%) з`являвся судомний синдром різного ступеню вираженості – до епістатусу, мозочкові розлади, грубі порушення вищої нервової діяльності: афазія, апраксія, психоорганічний синдром, зниження інтелекту у 3-х хворих (5%).

У хворих на герпетичні енцефаліти часто визначається дисонанс у проявах менінгеального синдрому та вираженості набряку – набухання головного мозку. При наявності ознак порушення свідомості та судом, менінгеальний

симптомокомплекс, як правило, клінічно слабо виражений. Так, менінгеальні знаки у перші дні захворювання визначались лише у 20 – 30% хворих та були представлені лише слабо вираженим симптомом ригідності потиличних м'язів, дуже рідко симптомом Керніга. Менінгеальні знаки з'являлись лише на 5 – 7 добу захворювання та супроводжувались ригідністю потиличних м'язів, симптомом Керніга (майже у третини хворих), симптом Брудзинського, як правило, не визначався.

При дослідженні ЦСР лімфоцитарний цитоз не перевищував $500 \cdot 10^9/\text{л}$, вміст білка визначався від 0,82 до 1,26 г/л. У всіх випадках відмічалася білково-клітинна дисоціація. У 15 % спостерігалось збільшення білка більш 1,0 г/л, в той же час, цитоз не перевищував $100 - 150 \cdot 10^9/\text{л}$.

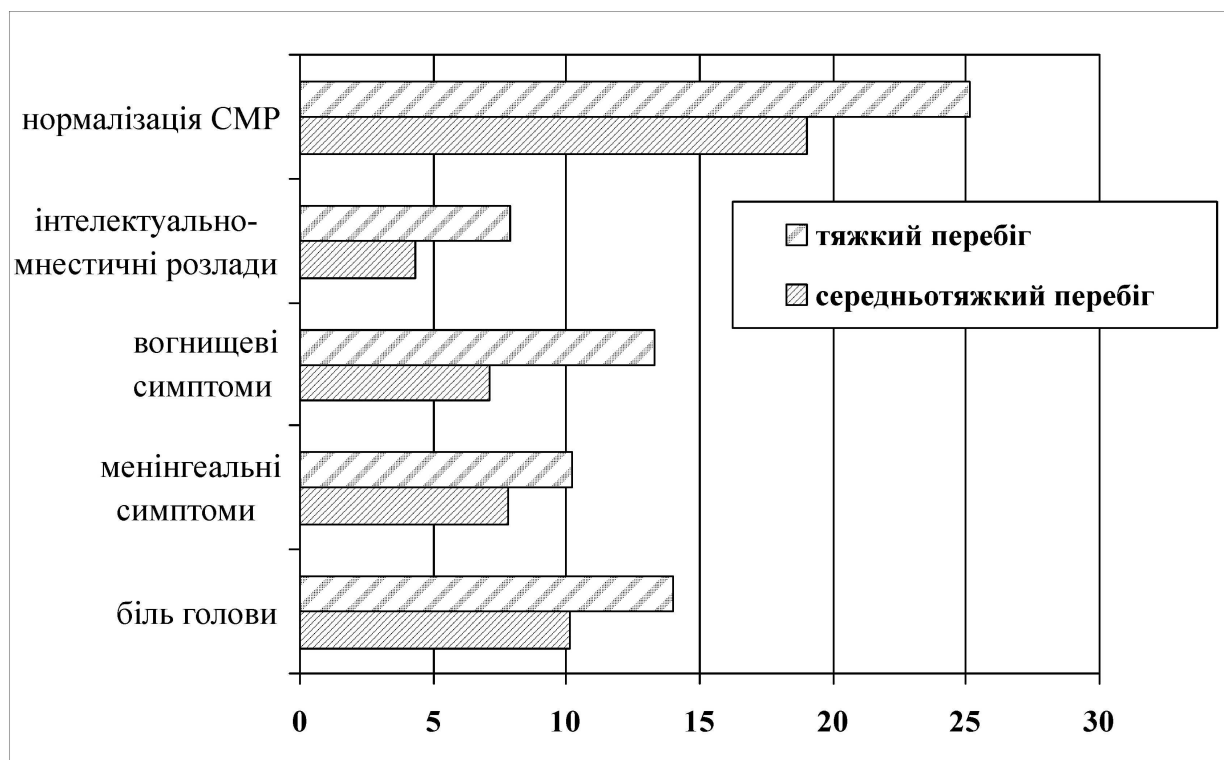
Аналізуючи клінічну картину хвороби, слід зазначити, що тяжкість захворювань, як правило, зумовлена не тільки інтоксикаційним, менінгеальним синдромом, а й симптомами ураження ЦНС, які є провідними і спостерігаються у більшості хворих.

Особливостями герпетичних енцефалітів є рання поява вогнищевої неврологічної симптоматики на 2 – 3 добу захворювання та швидке зростання набряку – набуханню головного мозку.

Незалежно від ступеня тяжкості усі хворі пред'являли скарги на виражений головний біль переважно у лобно-скроневій ділянці, нудоту, повторну блювоту, відсутність апетиту, загальну слабкість, підвищення температури тіла. Однак вираженість та тривалість основних симптомів захворювання мала відмінності в залежності від ступеню тяжкості хвороби (табл. 1).

Таблиця 1

Тривалість основних симптомів при різних ступенях тяжкості захворювання



Аналізуючи клінічну картину хвороби при тяжкому перебізі слід зазначити, що тяжкість захворювань була зумовлена не тільки інтоксикаційним та менингеальним синдромами, а й симптомами ураження ЦНС, які були провідними і спостерігались у всіх хворих.

Лікування хворих у першій групі розпочинали з призначення внутрішньовенно крапельно ацикловіру (зовіраксу, медовіру) по 500 тис. ОД двічі на добу продовж 5-7 діб, з подальшим переходом на пероральний прийом цих препаратів, внутрішньом'язового введення специфічного протигерпетичного людського імуноглобуліну 3-5 доз (в залежності від маси тіла хворого) через 48 годин, патогенетичній терапії та циклоферону за загальноприйнятою схемою.

У другій групі призначався внутрішньовенно ацикловір (зовіракс, медовір) по 500 тис. ОД двічі на добу продовж 5-7 діб, з подальшим переходом на пероральний прийом, патогенетичній терапії та циклоферону за загальноприйнятою схемою. У третій групі призначалась патогенетична терапія та циклоферон за загальноприйнятою схемою.

Таблиця 2

Тривалість основних симптомів та скарг у хворих на герпетичний менингоенцефаліт, в залежності від методів лікування

Основні симптоми	Тривалість симптомів (M±m) діб		
	Перша група	Друга група	Третя група
Лихоманка	8.0 ±2,5	8.3±3	10.2±3.2
Нудота	5.1 ±1,2	6.4±1	9.2±1.3
Блювота	4.0±0,3	5.1±0,6	6.3±0.4
головний біль	8.2 ± 3,1	11.5±2,5	14.2±3
Слабкість	19 ± 2,2	18.2±2,5	20.3±3
Парестезії	4.0±0,3	4.3±0,4	4.3±1
Менингеальні симптоми	8,1 ±1,1	8,0±1,2	9,0±1.5
Психомоторне збудження	3,8 ± 1,1	5,1±1,0	5.3±0.8
Марення	6.2 ± 1,1	6,7±0,8	8,5±0,4
Галюцинації	5.1 ± 0,5	6,2±0,5	7,1±0,3
Кома	3.2±1	4,4±0,7	5.4±0.8
Судоми	7.4 ± 1,2	7,2±1,0	8,4±0,7
Вогнищеві симптоми	9 ± 1,4	11,2±0,8	13,1±0,9
Санація СМР	18,3 ± 1,3	20.1±1.4	24.4±1.3

Аналізуючи перебіг захворювання у різних групах хворих, привертають на себе увагу відмінності у тривалості та вираженості основних симптомів захворювання. Так, згідно з таблицею, найдовше симптоми захворювання відмічались у третій групі. В той же час у групі хворих, які окрім патогенетичної терапії отримували ацикловір та імуноглобулін G, стан хворих покращувався найшвидше та скорочувалась як загальна тривалість захворювання, так і період розпаду хвороби. Аналіз даних, представлених в таблиці 2, показує, що призначення специфічного протигерпетичного людського імуноглобуліну в комплексній терапії з ацикловіром значно впливає на ефективність лікування хворого на герпетичний менингоенцефаліт.

Література

1. Деконенко Е.П., Мальцева Н.Н., Вавилов С.Б. и др. Герпетический энцефалит: клинико-вирусологический аспект диагностики. Журнал невропатологии и психиатрии 1989; 89: 7: 31 – 37.
2. Васильев В.С., Комар В.И., Цыркунов В.М. Практика инфекциониста. – 2-е изд., стереотип. – Мн.: Выш. Шк., 1994. – 495 с.
3. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М., Медицина, 1991
4. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В. // Сучасні проблеми клінічної та військової неврології: 36.праць наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю заснування клініки неврології ГВКГ – К, 1999. – С. 58-60.
5. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих//Лікарська справа.–1999, – №5 – С. 61-64.
6. Кононенко В.В. Ураження нервової системи вірусом Епштейна-Барра // Лікарська справа. – 2001. – №4
7. Михайленко А.А. Классификация, дифференциация и течение заболеваний периферической нервной системы герпетической этиологии. – М., 1981. – Т. 2, – С. 432-433.
8. Rappel M, Dubois-Dalcq M, Sprecher S, et al. Diagnosis and treatment of herpes encephalitis: a multidisciplinary approach. J Neurol Sci 1971; 12:443-458. 52. 41.
9. Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Под ред. Л.Н. Хахалина. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997.-162с.
10. Goldsmith S.M., Whiteley R.J. Herpes simplex encephalitis //Infections of the Central Nervous System – Ed. H. Lambert, 1991-P.283-289.
11. Johnson RT, Olson LC, Buescher El. Herpes simplex virus infections of the nervous system. Problems in laboratory diagnosis. Arch Neurol 1968; 18:260-264.
12. Rappel M, Dubois-Dalcq M, Sprecher S, et al. Diagnosis and treatment of herpes encephalitis: a multidisciplinary approach. J Neurol Sci 1971; 12:443-458. 52. 41.

ФАКТОРИ ПЕРСИСТЕНЦІ БАКТЕРІЙ РОДІВ *STREPTOCOCCUS SPP.* І *STARHYLOCOCCUS SPP.*, ІЗОЛЬОВАНИХ ВІД ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Лук'яненко Т.В., Осолодченко Т.П., Менкус О.В., Андреева І. Д.

ДП «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»,
м. Харків

Ключові слова: умовно-патогенні мікроорганізми, хронічна обструктивна хвороба легенів, фактори персистенції, лізоцимна, антилізоцимна та антикомплементарна активність.

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) є однією з головних причин захворюваності та смертності у світі, що призводить до суттєвих економічних та соціальних збитків. Показники розповсюженості, захворюваності та смертності ХОЗЛ відрізняються для різних країн, проте кількість їх щороку зростає [1]. За даними дослідження (включало 28 країн – BOLD), розповсюженість ХОЗЛ II-IV стадій у світі серед осіб старше 40 років складає $10,1 \pm 4,8\%$. За даними ВООЗ, ХОЗЛ є 4-ю причиною смерті з рівнем 4,8 % [2]. ХОЗЛ – група захворювань системи органів дихання, до якої включають хронічний бронхіт та емфізему легень. Виділяють фактори ризику ХОЗЛ: тютюнопаління, забруднення повітря, професійні чинники та часті інфекції нижніх дихальних шляхів у дитинстві [2]. У пацієнтів з ХОЗЛ частота загострень складає від 1 до 4 разів на рік, що, переважно, визначає темпи прогресування хвороби та економічні витрати [3]. Прогресування незворотньої бронхіальної обструкції із наростанням хронічної легеневої недостатності є прямим наслідком хронічного запалення, що викликане факторами ризику [1-3]. Серед механізмів патогенезу ХОЗЛ також значна роль відводиться бактеріальній інфекції. Виділяють, переважно, *Streptococcus spp.* (більше *S. pneumoniae*), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, та, меншою мірою, *S. epidermitis*, *Citrobacter spp.*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. З'явилися роботи, присвячені вивченню мікрофлори слизової слизової носових ходів і нижніх дихальних шляхів, про зростаючу роль умовно-патогенної флори на розвиток ускладнень при ХОЗЛ [4]. Колонізації бактерій у дихальних шляхах сприяють зниження мукоциліарного кліренсу, пошкодження цілісності бронхіального епітелію, порушення місцевого та системного імунітету, фактори інвазивності та персистенції мікроорганізмів, тютюнопаління, тривале застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) [5]. Для подолання механізмів неспецифічного захисту макроорганізму бактерії мають засоби для дистанційного впливу, якими є антилізоцимна та антикомплементарна активність (АЛА, АКА). О. В. Бухарін та ін. враховувати здатність певних лікарських засобів регулювати АЛА, ЛА, АКА збудників інфекційних захворювань при дисбіотичних станах [6-9]. Також, недостатньо висвітлені у літературі вплив на фактори персистенції (ФП) тривалого вживання ІГКС, які є складовою

препаратів для лікування ХОЗЛ. Тобто, визначення ФП мікроорганізмів, що колонізують дихальні шляхи, є, наразі, своєчасним, може розширити уявлення про перебіг запального процесу та допомогти в наданні адекватного лікування ХОЗЛ [5].

Метою нашого дослідження було вивчення ФП (АЛА, лізоцимна активність (ЛА), АКА) мікроорганізмів бактерій роду *Streptococcus* та *Staphylococcus*, ізольованих із різних екологічних ніш у хворих із ХОЗЛ, що лікуються ІГКС.

Матеріали, обсяги та методи дослідження. Забір мокротиння проводився у першу добу перебування пацієнтів (n=92) в терапевтичному відділенні Харківської міської лікарні № 18. Першу групу склали пацієнти з ХОЗЛ 2 ст., у лікуванні яких не застосовуються ІГКС (n=45), другу групу – пацієнти з ХОЗЛ 3 ст., де ІГКС вже застосовуються (n=47). Ідентифікацію бактерій проводили згідно Визначника бактерій Берджі (2004) та у відповідності з нормативними документами. Визначення активності лізоциму (ЛА) проводили фотонейлометричним методом В. Г. Дорофейчук (1968) [6-7, 9]. АЛА – за методом О. В. Бухаріна зі співавт. (1997) фотометричним способом; у якості тест-культури використовували добову агарову культуру *M. luteus* АТСС 2665 [10]. АКА мікробних ізолятів оцінювали за рівнем їх гемолітичної активності [11–12]. Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими способами [13].

Результати та обговорення. У пацієнтів із ХОЗЛ виділені наступні клінічні ізоляти (n=443): *S. pneumoniae* (10,61 %), *S. pyogenes* (10,38 %), *S. viridans* (10,84 %), *E. faecalis* (5,64 %), *H. influenzae* (7,67 %), *S. epidermalis* (15,35 %), *S. aureus* (10,38 %), *E. coli* (5,19 %), *E. aerogenes* (4,51 %), *P. aerogenes* (4,51 %), *K. pneumoniae* (4,06 %), *P. mirabilis* (1,58 %), *C. xerosis* (2,48 %), *Candida spp.* (6,55 %).

У пацієнтів I гр. Отримані наступні дані (n=204): *S. pneumoniae* (11,76 %), *S. pyogenes* (13,24 %), *S. viridans* (13,73 %), *E. faecalis* (4,90 %), *H. influenzae* (6,37 %), *S. epidermalis* (18,14 %), *S. aureus* (10,78 %), *E. coli* (3,43 %), *E. aerogenes* (2,94 %), *P. aerogenes* (3,43 %), *K. pneumoniae* (2,94 %), *P. mirabilis* (0,98 %), *C. xerosis* (2,45 %), *Candida spp.* (6,37 %).

У пацієнтів II гр. співвідношення у групі змінилися (n=239): *S. pneumoniae* (9,62 %), *S. pyogenes* (9,21%), *S. viridans* (8,37 %), *E. faecalis* (6,27 %), *H. Influenzae* (8,79 %), *S. epidermalis* (12,97 %), *S. aureus* (10,04 %), *E. coli* (6,70 %), *E. aerogenes* (5,86 %), *P. aerogenes* (5,44 %), *K. pneumoniae* (5,02 %), *P. mirabilis* (2,09 %), *C. xerosis* (2,51 %), *Candida spp.* (8,37 %). Як висновок, при застосуванні ІГКС визначаємо зменшення грампозитивної флори, зростання грамнегативної та грибів роду *Candida*.

У КГ отримано наступні співвідношення (n=92): *S. pneumoniae* (11,95 %), *S. pyogenes* (15,22 %), *S. viridans* (23,91 %), *E. faecalis* (5,44 %), *H. influenzae* (4,35 %), *S. epidermalis* (21,74 %), *S. aureus* (6,52 %), *E. coli* (1,09 %), *E. aerogenes* (1,09 %), *P. aerogenes* (2,17 %), *K. pneumoniae* (1,09 %), *P. mirabilis* (0 %), *C. xerosis* (2,17 %), *Candida spp.* (3,26 %). Збільшення кількості бактерій умовно-патогенної флори може свідчити про можливу їх роль в розвитку супутніх запальних процесів.

У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що властивість інактивувати лізоцим була наявна усім протестованим видам бактерій роду *Streptococcus spp.* та *Staphylococcus spp.*

Ізоляти *S. pyogenes* КГ володіли АЛА у $74,54 \pm 3,63$ % з рівнем $1,64 \pm 0,68$ мг/мл., у I групи показники були на рівні $77,04 \pm 1,48$ % та $2,17 \pm 0,99$ мг/мл. відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Антилізоцимна активність бактерій родів *Streptococcus* і *Staphylococcus*, ізольованих від хворих на ХОЗЛ 1 та 2 ступенів

АЛА Вид бактерії	Частота АЛА, %*			АЛА, мкг/мл		
	КГ	I група	II група	КГ	I група	II група
<i>S. pyogenes</i>	$74,54 \pm 3,63$	$77,04 \pm 1,48$	$80,91 \pm 1,82$	$1,64 \pm 0,68$	$17 \pm 0,99$	$2,73 \pm 0,97$
<i>S. pneumoniae</i>	$82,85 \pm 3,5$	$90,00 \pm 2,04$	$96,52 \pm 1,74$	$2,33 \pm 0,88$	$2,48 \pm 1,04$	$2,88 \pm 0,99$
<i>S. viridans</i>	$17,27 \pm 1,82$	$1,16 \pm 0,37$	$18,57 \pm 1,43$	$1,23 \pm 0,42$	$21,00 \pm 2,0$	$1,29 \pm 0,45$
<i>S. aureus</i>	$60,00 \pm 8,17$	$64,55 \pm 1,82$	$68,33 \pm 2,04$	$1,67 \pm 0,58$	$1,70 \pm 0,64$	$1,73 \pm 0,74$
<i>S. epidermalis</i>	$50,43 \pm 2,13$	$54,59 \pm 1,08$	$58,33 \pm 0,52$	$1,57 \pm 0,75$	$1,62 \pm 0,67$	$1,73 \pm 0,74$

* $p < 0,05$

У II групи відзначаємо зростання штамів із АЛА – $80,91 \pm 1,82$ % та $2,73 \pm 0,97$ мг/мл. АЛА *S. pneumoniae* складала $82,85 \pm 3,5$ % штамів та рівнем $2,33 \pm 0,88$ мг/мл для КГ, $90,00 \pm 2,04$ % та рівнем $2,48 \pm 1,04$ мкг/мл для I групи, $96,52 \pm 1,74$ % та рівнем $2,88 \pm 0,99$ мг/мл. для II групи. Найменші показники АЛА були зареєстровані у *S. viridans* зі значеннями для КГ у $17,27 \pm 1,82$ % з рівнем $1,16 \pm 0,37$ мг/мл., у I групи показники були на рівні $18,57 \pm 1,43$ % та $1,23 \pm 0,42$ мг/мл., у II групи – $21,00 \pm 2,00$ % та $1,29 \pm 0,45$ мг/мл. Ізоляти *S. aureus* КГ володіли АЛА у $60,00 \pm 8,17$ % з рівнем $1,67 \pm 0,58$ мг/мл., у I групи показники були на рівні $64,55 \pm 1,82$ % та $1,70 \pm 0,64$ мг/мл. відповідно. У II групи відзначаємо зростання штамів із АЛА – $68,33 \pm 2,04$ % та $1,77 \pm 0,65$ мг/мл. АЛА *S. epidermalis* складала $50,43 \pm 2,13$ % штамів та рівнем $1,57 \pm 0,75$ мг/мл для КГ, $54,59 \pm 1,08$ % та рівнем $1,62 \pm 0,67$ мкг/мл для I групи, $58,33 \pm 0,52$ % та рівнем $1,73 \pm 0,74$ мг/мл. Для II групи. Встановлено, що АЛА притаманна $66,56$ % ізольованих нами штамів, при цьому найменші показники у *S. viridans*.

ЛА властива *S. pyogenes*: для КГ у $16,36 \pm 3,64$ %, для I групи показники були на рівні $18,52 \pm 0,004$ %, II групи – $22,73 \pm 0,004$ %. Для *S. pneumoniae* ЛА складала $48,57 \pm 2,86$ % штамів для КГ, $59,00 \pm 2,04$ % для I групи та $64,35 \pm 1,74$ % для II групи. Найменші показники ЛА були зареєстровані у *S. viridans* зі значеннями для КГ у $5,48 \pm 1,82$ % штамів, у I групи показники були на рівні $7,14 \pm 0,004$ % та у II групі – $8,00 \pm 2,45$ %. Ізоляти *S. aureus* КГ володіли ЛА у $56,00 \pm 4,90$ % штамів, у I групі показники були на рівні $58,18 \pm 1,82$ % та у II групі відзначаємо зростання штамів із ЛА – $60,83 \pm 2,04$ %. ЛА *S. epidermalis* складала $51,30 \pm 1,74$ % штамів, $54,59 \pm 1,08$ % для I групи, $58,96 \pm 0,01$ % для

II групи. Встановлено, що ЛА більшою мірою притаманна *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* та *S. aureus*, *S. epidermalis*, при цьому найменші показники у *S. viridans* (табл. 2).

Таблиця 2

Лізоцимна активність бактерій родів *Streptococcus* і *Staphylococcus*, ізольованих від хворих на ХОЗЛ 1 та 2 ступенів

ЛА Вид бактерії	Частота ЛА, %*		
	КГ	I група	II група
<i>S. pyogenes</i>	16,36±3,64	18,52±0,004	22,73±0,004
<i>S. pneumoniae</i>	48,57±2,86	59,00±2,04	64,35±1,74
<i>S. viridans</i>	5,48±1,82	7,14±0,004	8,00±2,45
<i>S. aureus</i>	56,00±4,90	58,18±1,82	60,83±2,04
<i>S. epidermalis</i>	51,30±1,74	54,59±1,08	58,96±0,01

*p<0,05

Отримані дані свідчать про здатність симбіонтів руйнувати ендogenous лізоцим. Вцілому, було виявлено наростання антилізоцимної активності симбіонтів в ряду: хворі на ХОЗЛ без застосування ІГКС та хворі на ХОЗЛ із застосуванням ІГКС. АЛА є пристосувальним механізмом, що дозволяє УПМ тривалий час персистувати в екологічній ніші, багатій на ендogenous лізоцим. Це дає можливість витіснити нормальні симбіонти чи «виживати» в асоціації з *E. coli*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *Candida spp.* (переважно мають ЛА), а також викликати патологічний процес у легенях.

Ізоляти *S. pyogenes* КГ володіли АКА при 5 CH₅₀/мл у 94,55±4,45 %, у I групи показники були на рівні 97,04±1,48 % та у II групи відзначаємо зростання штамів із АКА – 97,73±2,23 % (табл. 3).

Таблиця 3

Антикомплемтарна активність бактерій родів *Streptococcus* і *Staphylococcus*, ізольованих від хворих на ХОЗЛ 1 та 2 ступенів

АКА Вид бактерії	Частота АКА, %* (5 CH ₅₀ /мл)		
	КГ	I група	II група
<i>S. pyogenes</i>	94,55±4,45	97,04±1,48	97,73±2,23
<i>S. pneumoniae</i>	95,72±3,5	97,50±2,04	98,26±2,13
<i>S. viridans</i>	49,09±1,82	53,56±0,004	56,00±2,00
<i>S. aureus</i>	56,00±4,90	58,18±1,82	61,67±1,67
<i>S. epidermalis</i>	48,70±1,74	51,89±1,08	52,26±1,29

*p<0,05

АКА *S. pneumoniae* складала $95,72 \pm 3,5$ % штамів для КГ, $97,50 \pm 2,04$ % для І групи, $98,26 \pm 2,13$ % для ІІ групи. АКА були зареєстровані у *S. viridans* зі значеннями для КГ у $49,09 \pm 1,82$ %, у І групи показники були на рівні $53,56 \pm 0,004$ % та у ІІ групи – $56,00 \pm 2,00$ %. Ізоляти *S. aureus* КГ володіли АКА у $56,00 \pm 4,90$ %, у І групи показники були на рівні $58,18 \pm 1,82$ %, у ІІ групи відзначаємо зростання штамів із АКА – $61,67 \pm 1,67$ %. АКА *S. epidermalis* складала $48,70 \pm 1,74$ % штамів для КГ, $51,89 \pm 1,08$ % І групи, $52,26 \pm 1,29$ % для ІІ групи.

Встановлено, що показники АКА ізольованим нами штамів збільшуються у разі застосування ІГКС.

Висновки

1. Мікрофлора мокротиння пацієнтів з ХОЗЛ, за своїм кількісним та якісним складом, суттєво відрізняється від мікрофлори здорових осіб, що свідчить про виражені мікроекологічні порушення та зниженні колонізаційній резистентності цієї області, яке проявлялося в збільшенні кількості мікробних асоціацій, зменшенні грампозитивної флори, зростанні грамнегативної та грибів роду *Candida*.

2. Нами встановлено, що АЛА властива *Streptococcus spp.* і *Staphylococcus spp.*, які ми досліджували. При цьому інтенсивність АЛА є видоспецифічною та може варіювати у ековарів одного виду. Вищі значення АЛА отримані у *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *S. aureus*, *S. epidermidis*. У хворих на ХОЗЛ 3 ст. тяжкості АЛА мала вищі значення, ніж у хворих ХОЗЛ 2 ст. тяжкості.

2. ЛА виявляли переважно *S. aureus*, *S. epidermidis* та *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. У випадках із ХОЗЛ 3 ст. тяжкості для *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis* значення ЛА більші.

3. Нами встановлено, що АКА властива *Streptococcus spp.* і *Staphylococcus spp.*, які ми досліджували. Вищі значення АКА отримані у *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *S. aureus*, *S. epidermidis*. У хворих на ХОЗЛ 3 ст. тяжкості АЛА мала вищі значення, ніж у хворих ХОЗЛ 2 ст. тяжкості.

4. Дані, що наведені у статті, можуть бути використані нами для патогенетичного обґрунтування прогнозу перебігу ХОЗЛ.

УДК 61.6.093-098

ФАКТОРЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ БАКТЕРИЙ РОДОВ STREPTOCOCCUS SPP. И STAPHYLOCOCCUS SPP., ИЗОЛИРОВАННЫХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Лукьяненко Т. В., Осолодченко Т. П., Менкус Е. В., Андреева И. Д.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова
НАМН Украины», г. Харьков

Ключевые слова: условно-патогенные микроорганизмы, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы персистенции, лизоцимная, антилизоцимная и антикомплементарная активность.

Нами исследованы факторы персистенции условно-патогенной микрофлоры, изолированной у больных хронической обструктивной болезнью легких. Отмечено уменьшение грамположительной флоры, увеличение грамотрицательной и грибов рода *Candida*. Более высокие значения АЛА, ЛА, АКА получены для *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *S. aureus*, *S. epidermidis*. У пациентов, в лечении которых применялись ингаляционные кортикостероиды, значения факторов персистенции были выше, чем в группах сравнения. Данные, возможно, могут быть использованы нами для прогноза тяжести течения заболевания.

UDC 61.6.093-098

FACTORS PERSISTENCE OF BACTERIA OF GENUS STREPTOCOCCUS SPP. AND STAPHYLOCOCCUS SPP., ISOLATED IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH THE USE OF INHALED CORTICOSTEROIDS

Lukyanenko T. V., Osolodchenko T. P., Menkus O. V., Andreeva I. D.
SI «Institute of Microbiology and immunology of I. I. Mechnikov AMS of Ukraine»,
Kharkiv

Key words: conditionally-pathogenic microorganisms, chronic obstructive pulmonary disease, factors of persistence, lisocyme's, antilysozyme and anticomplementary activity.

We have examined the factors persistence of conditionally pathogenic microflora, isolated in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The observed decrease of gram-positive flora, increase in gram-negative and fungi of the genus *Candida*. Higher values ALA, LA, AKA obtained for *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* and *S. aureus*, *S. epidermidis*. in patients, the treatment of which was used inhaled corticosteroids, the values of faktors persistence were higher than in the comparison groups. The data may be used by us for the prediction of the severity of the disease.

Література

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) [Электронный ресурс] / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с. – Режим доступа: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2011_Russian.pdf
2. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Информационный бюллетень ВОЗ № 315 [Электронный ресурс] / – 2012. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>.
3. Ходош Э. М. Вопросы ранней диагностики хронического обструктивного заболевания легких [Электронный ресурс] / Э. М. Ходош, П. И. Потейко, Sawssen Ben Ammar // «Новости медицины и фармации». – 5 (449). – 2013. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35497>
4. Пат. 2010860 Российская Федерация, МПК С12Q1/02, С12Q1/04. Способ определения антикомплементарной активности микроорганизмов / Бухарин О.В.; Брудастов Ю. А.; Дерябин Д. Г., Чернова О.Л.; заявитель и патентообладатель Оренбург-

ский государственный медицинский институт; Оренбургская лаборатория персистенции микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения АН СССР. – № 4909111/13; заявл. 06.02.1991; опубл. 15.04.1994 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru-patent.info/20/10-14/2010860.html>.

6. Шмелев Е. И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких / Е. И. Шмелев // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1. – С. 35-38.

7. Бухарин О. В. Лизоцим микроорганизмов / О. В. Бухарин, Н. В. Васильев, Б. Я. Усвяцов // Томск.: Издательство Томского университета, 1985. – 214 с.

8. Бухарин О. В. Экспериментально-клиническое изучение лекарственной регуляции антилизоцимной активности возбудителей оппортунистических инфекций / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, Л. А. Первушина // Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – Т. 36, №2. – С. 14-17.

9. Дерябин Д. Г. Роль персистентных характеристик возбудителя в определении затяжного течения гнойно-воспалительного процесса / Д. Г. Дерябин, П. П. Курлаев, Ю. А. Брудастов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1996. – № 3. – С. 74–77.

10. Беляева Е. В. Биологическая характеристика бактерий, колонизирующих слизистые оболочки дыхательных путей, при хронических заболеваниях / Е. В. Беляева, Е. В. Борискина // Медицинский альманах. – 2009. – №2 (7). – С. 114-117.

11. Бухарин О. В. Фотометрическое определение антилизоцимной активности микроорганизмов / О. В. Бухарин, А. В. Вальшев, Н. Н. Елагина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 4. – С. 117-120.

12. Пат. 2010860 Российская Федерация, МПК С12Q1/02, С12Q1/04. Способ определения антикомплементарной активности микроорганизмов / Бухарин О.В.; Брудастов Ю. А.; Дерябин Д. Г., Чернова О.Л.; заявитель и патентообладатель Оренбургский государственный медицинский институт; Оренбургская лаборатория персистенции микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения АН СССР. – № 4909111/13; заявл. 06.02.1991; опубл. 15.04.1994 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru-patent.info/20/10-14/2010860.html>.

13. Брудастов Ю. А. Определение антикомплементарной активности по кинетике иммунного гемолиза / Ю. А. Брудастов // Вестник ОГУ. – 2005. – № 12. – С. 51–54.

14. Гельман В. Я. Медицинская информатика: практикум / В. Я. Гельман. – [2-е изд.]. – СПб.: Питер, 2002. – 480 с.

СИНТЕЗ, АЛКІЛУВАННЯ 5-R₁-2H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Морозова О. В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ключові слова: синтез, 5-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3-тіони, 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони, алкілування, фізико-хімічні властивості

Досягнення вітчизняної синтетичної хімії сприяють впровадженню нових молекул в якості потенційних фармакологічно активних речовин [7, 13], застосуванню деяких з них у сільському господарстві як гербіцидів [4, 5], пестицидів [22], інсектицидів [6, 23], акарицидів [6], як регуляторів росту рослин [20, 24]. Інтерес з цього приводу привертає система 1,2,4-тріазолу [1–3, 8, 14, 16, 19].

Можливість багатостороннього застосування похідних даної гетероциклічної системи надихає вчених займатися подальшим пошуком перспективних молекул з метою подальшого впровадження найбільш ефективних з них у різні галузі діяльності людини [1, 3, 10, 12, 15].

Метою досліджень було узагальнення даних літератури щодо дослідження методів синтезу нових 5-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, а також вивчення реакцій алкілування зазначених сполук.

Аналіз публікацій

Відомо, що 1,2,4-тріазол є сполука з сильними ароматичними властивостями [7, 13]. Взаємодія супряженої системи і окремих атомів в молекулі виражена яскравіше, ніж в імідазолі, і цим пояснюється знижена основність 1,2,4-тріазолу.

Аналізуючи літературні дані [9, 10, 16, 19], можна припустити існування п'яти таутомерних форм для тіопохідних 1,2,4-тріазолу. Для 5,4-дизаміщених 1,2,4-тріазолів можлива наявність двох ізомерів (схема 1).

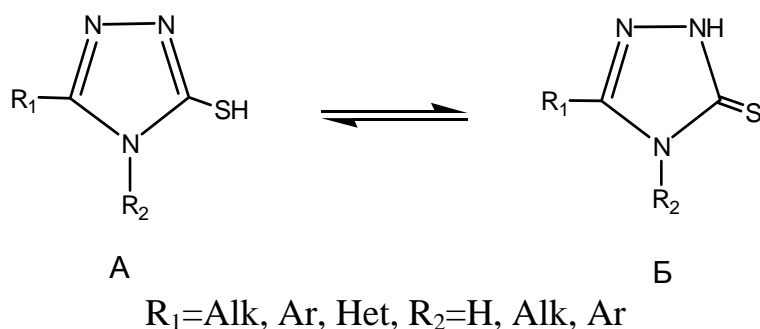


Схема 1. Таутомерія 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

За даними літератури [9, 10, 16, 17] 1,2,4-тріазол-3-тіони існують переважно в формі тіону в нейтральному і кислому середовищі, в лужному рівновага зміщується в сторону утворення тіолу. Отже, теоретично алкілування 5-R-2H-1,2,4-тріазол-3-тіонів може проходити як по атому Нітрогену, так і по атому

Сульфур з утворенням п'яти індивідуальних сполук, або їх суміші. Застосування комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу переконливо доводить, що у всіх випадках алкілування проходить по атому Сульфуру [10, 14, 16].

Як вихідні речовини для синтезу S-алкілпохідних дослідниками [2, 9, 16, 18, 19] використовувались 5-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3-тіони та 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони, де замісниками у четвертому та п'ятому положенні гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу є аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні залишки. Для синтезу вихідних сполук – 5-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів автори використовували відповідні карбонові кислоти [9, 11, 16, 19], які під дією етанолу, в присутності сульфатної кислоти, перетворюються в естери [10, 14, 16]. Дією на етиловий естер карбонових кислот гідразин гідрату в середовищі етанолу отримують гідразиди карбонових кислот. Останні вступають в реакцію з калій тіоціанатом в кислому середовищі з утворенням 2-R₁-1-гідразинокарботіоамідів або з алкіл-, арилзотіоціанатами в середовищі етанолу з утворенням відповідних 2-R₁-N-R₂-1-гідразинокарботіоамідів.

Слід зазначити, що питанням синтезу і дослідженню властивостей арилзотіоціанатів присвячена досить велика кількість публікацій [7, 9, 21, 25, 27], але заслуговує найбільшу увагу нескладна методика, яка описана в праці [9]. Відповідні арилзотіоціанати синтезовані через проміжну стадію отримання відповідних ариламонійдитіокарбамінатів з використанням в якості вихідних амінів аніліну, 2-метиланіліну, 2-метоксианіліну чи 4-броманіліну (схема 2). Останні широко використовуються для отримання 4-арил-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

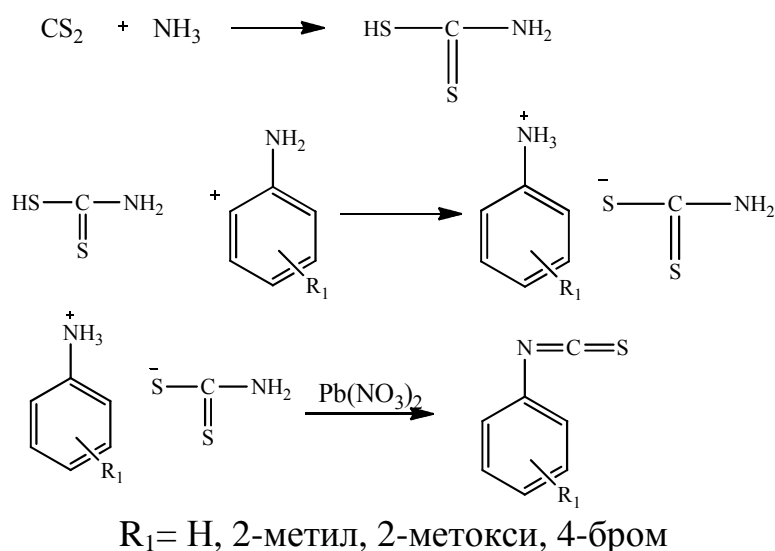


Схема 2. Схема отримання ряду арилзотіоціанатів

Замикання тріазолового циклу проходить в лужному середовищі, при цьому авторами [10, 14, 16] отримано ряд нових 5-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (схема 3).

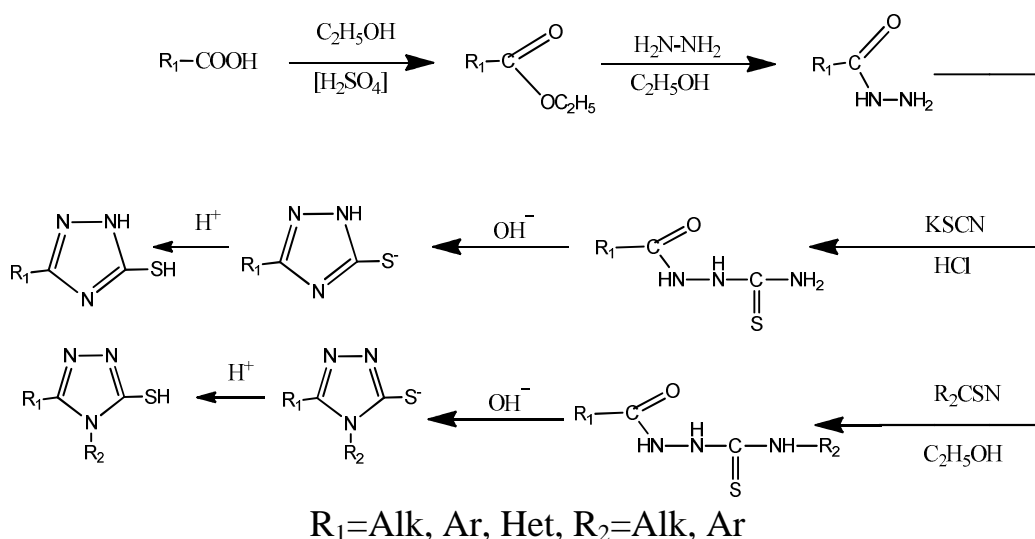


Схема 3. Синтез 5- R_1 -2H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 5- R_1 -4- R_2 -4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Отримані тіони являють собою білі, жовті кристалічні речовини, розчинні в розчинах лугів, мінеральних кислот та органічних розчинниках [9, 10, 16-18]. Будова отриманих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу і спектрально.

Відомо, що введення в молекулу типових фармакофорів у вигляді фрагментів п'яти-, шестичленних гетероциклів, а також конденсованих гетероциклічних систем може призвести до появи структури з високою біологічною активністю [7]. Слід відзначити, що у деяких роботах [28-30] описані альтернативні прості та ефективні способи отримання 2-ацилгідразинокарботіоамідів взаємодією тіосемикарбазиду з англідами чи галогенангідами карбонових кислот (схема 4).

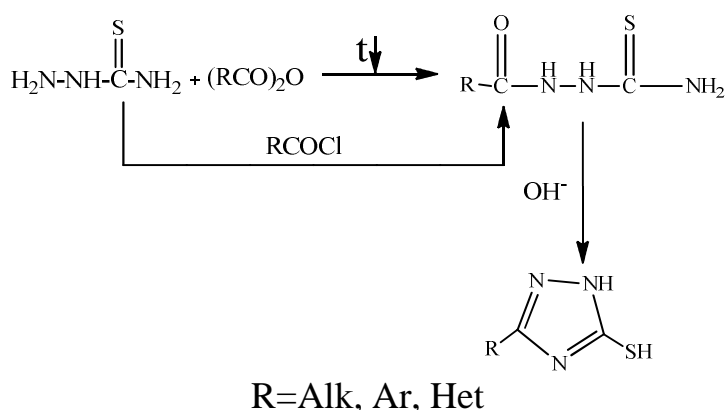


Схема 4. Синтез 5- R -1,2,4-тріазол-3-тіолів

Іншою групою іноземних дослідників [26] проведена вдала спроба замикання 1,2,4-тріазолового циклу при введенні до 2-гідразино-карботіоамідів каталітичних кількостей солей Cu^{2+} . Подібні послідовні процеси викликані тим, що в данному випадку 2- R -гідразинокарботіоаміди містять фрагмент ненасиче-

Висновки

Проведено узагальнення даних літератури щодо вивчення методів синтезу нових 5-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 5-R₁-4-R₂-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Детально проведено аналіз літературних джерел стосовно реакцій алкілування зазначених тіонів.

Література

1. Вивчення гіпоглікемічної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, Р. О. Щербина А. Г. [та ін.] // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 74-78.
2. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-[5-(2-фуран-2-іл)-4-(метил, 2-,3-метилфеніл, 2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів та S-алкіл-, арил-, гетерилпохідних 5-(2-фуран-2-іл)-4-(метил, 2-, 3-метилфеніл, 2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Парченко В. В., Панасенко Т. О., Книш Є. Г. [та ін.] // Матеріали Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Лекарства – человеку». – Х., 2007. – С. 84-85.
3. Вплив S-похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії / Пругло Є. С., Білай І. М., Щербина Р. О. [та ін.] // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 62-67.
4. Заявка 19528055 Германия, МКИ⁶ С 07 D 249/12, А 01 N 43/653. Verfahren zur Herstellung von substituierten Aminocarbonyltriazolinonen /Diehr Hans-Joachim. – № 19528055.5; Заявл. 31.07.95; Опубл. 06.02.97.
5. Заявка 10233171 Германия, МПК⁷ С 07 D 253/06, А 01 N 43/707. Bayer Crop-Science AG, Seidel Erika, Vermeer Ronald, Hasenack Karin, Olenik Britta. № 10233171.5; Заявл. 22.07.2002; Опубл. 12.02.2004. Нем.
6. Заявка 19528300 Германия, МКИ⁶ С 07 D 249/12, А 01 N 43/653. 2-Phenylethylmercapto triazole //Jautelat M., Tiemann R., Dutzmarm St. et al. – № 19528300.7; Заявл. 2.08.95; Опубл. 6.02.97.
7. Иванский В. П. Химия гетероциклических соединений / В. П. Иванский. – М.: Высш. шк., 1978. – 559 с.
8. Каплаушенко А. Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних / А. Г. Каплаушенко // Запорозж. мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 80-82.
9. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-аміно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук. / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя., 2012. – 396 с.
10. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. ... канд. фармац. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с
11. Маковик Ю. В. Синтез, перетворення, протимікробна та протигрибкова активність у ряді 5-(піридин-3-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Маковик Ю. В., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 95-98.
12. Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р. О. Щербина, В. В. Парченко, С. В. Павлов [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 94-97.
13. Общая органическая химия. Т8: Азотистые гетероциклы / (Под. ред. Н.К. Кочеткова. – М.: Химия, 1995. – 443 с.
14. О циклизации 5-ацилалкилтио-1,2,4-триазолов /Е.Г. Кныш, А.И. Панасенко, Б.А. Самура. Г.К. Рогольченко //Международ. сб. материалов по созданию и апробации новых лек. средств «Лекарства – человеку». – Х., 1996. – Т. I – С. 142–149.

15. Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В. В. Парченко // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 42-48.
16. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фарм. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.
17. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості нових S-похідних 1,2,4-тріазолу, фрагментом молекул яких є залишки фурану / Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Сучасні проблеми біології, екології та хімії. – Запоріжжя, 2012. – С. 330.
18. Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. часопис. – 2007. – Вип. 2 (2). – С. 41-43.
19. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: Дис. докт. фармац. наук.-Київ, 2005.- 423 с.
20. Пат. 1732651 Россия, МКИ⁶ С 07 D 249/08, А 01 N 43/653. Соли 1-фенил-3-(1,2,4-тріазол-4-ил) мочевины, обладающие свойствами регуляторов роста растений / Шаповалов А.А., Тащи В.П., Боброва Т.Н. и др. – № 4821268/04; Заявл. 11.3.90; Опубл. 20.05.98, Бюл. № 14.
21. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / под. ред. Н. И. Калетиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 374 с.
22. Chen Wen-Bin, Jin Gut-Yu. Синтез и биологическая активность новых триазольных соединений, содержащих серу // Gaodeng xue xiao huozun xue bao = Chem. J. Chin. Univ. – 2001. – Vol. 22, № 7. – P. 1147–1151.
23. Pat. 5470984 USA, МКИ⁶ C07D 249/12, А 01 N 43/653. 1-Dimethylcarbamoyl-3-substituted-5-substituted-1H-1,2,4-triazoles / Jacobson Richard M., Ramsay J. Roder, Aller Harold E. – № 240362; Заявл. 10.5.94; Опубл. 28.11.95; НКИ 548/264.4.
24. Cao Ke-Guang, Wang Zhong-Wei, Zhao Xin-Qi, Fang Tao (School of Material Science and Engineering, Beijing Inst. Of Technology, Beijing 100081). Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem. 2003. 23, № 12, с. 1411-1415. Кит.; рез. англ..
25. Lui X.-H. Synthesis, Crystal structure, and Fungal Activity of 5-(4-cyclopropyl-5-((3-fluorobenzyl)thio-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-methyl-1,2,4-thiadiazole [Електронний ресурс] / Xing-Hai Lui, Jian-Quan Weng, Cheng-Xia Tan // J. of Chem. – 2013. – Режим доступу : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/303361>.
26. Bon V. V. [Cu₃(C₁₁H₁₂N₃OS)₃ (C₁₁H₁₀N₃OS)]SO₄·3H₂O, a Trinuclear Heteroleptic Copper (II) Complex with N-Allyl-N'-Salicylidene thiosemicarbazone and its Cyclization Product: Synthesis and X-Ray Diffraction Study / Bon V. V., Orysyk S. I., Pekhnyo V. I. // Russian J. of Coordination Chemistry. – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 149-152.
27. Parallel synthesis of 1,2,4-triazole derivatives using microwave and continuous-flow techniques / T. Szommer, A. Lukás, J. Kovács [et al.] // Mol. Divers. – 2012. – Vol. 16. – P. 81-90.
28. Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents / B. Tozkoparan, S. P. Aytac, Ş. Gürsoy, G. Aktay // Mol. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21, issue 2. – P. 192-201.
29. Linghua Cao. Synthesis of 3-(3-alkyl-5-thioxo-1H-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-4-yl)aminocarbonylchromones / Linghua Cao, Lin Zhang, Pengyuan Cui // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2004. – Vol. 40, N 5. – P. 635-640.
30. Novel derivatives of 3-alkyl-1,5-diaril-1H-1,2,4-triazoles and their pharmacological evaluation as CB₁ cannabinoid ligands / Hernandez-Folgado L., Goya P., Frigola J. [et al.] // Monatsh. Chem. – 2008. – Vol. 139, N 9. – P. 1073-1982.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ МЕДИЧНОЇ ПРАКТИКИ

Нікіфоров О.А.

Запорізький державний медичний університет

Діагностика хворих на різні форми хронічного простатиту є актуальною і далекою від вирішення проблемою. У статті проведено аналіз та узагальнення робіт вітчизняних та зарубіжних авторів, що дозволяє зробити висновок про недостатню ефективність існуючих методів діагностики даної патології. Це вимагає пошуку нових та удосконалення існуючих методик діагностики різних форм хронічного простатиту.

Ключові слова: *хронічний простатит, діагностика.*

Хронічний простатит залишається на даний час доволі розповсюдженим, недостатньо вивченим, таким, що погано піддається лікуванню, захворюванням. Він займає перше місце серед запальних захворювань чоловічої статеві сфери і одне з перших місць серед захворювань у чоловіків в цілому. Поражає простатит переважно чоловіків молодого і середнього віку, тобто найбільш сексуально активних і нерідко ускладнюється порушенням копулятивної та репродуктивної функції [1, 3, 4, 7]. В останній час простатит все частіше виявляється у літніх чоловіків, включаючи його поєднання з доброякісною гіперплазією передміхурової залози [8]. Тому проблема підвищення ефективності діагностики і лікування хронічного простатиту має не тільки медичне, але і соціальне значення.

Зараз багато урологів пов'язують збільшення кількості хворих на хронічний простатит не тільки з ростом числа інфекцій, що передаються статевим шляхом, зміною в статевій поведінці, урбанізацією та іншими соціальними, демографічними і медичними факторами, але і появою більш досконалих методів діагностики [5]. Але діагностика хронічного простатиту представляє певні труднощі, так як в більшості випадків навіть значні морфологічні зміни в передміхуровій залозі можуть протікати клінічно безсимптомно. Так В.Д. Bennet et al. при патологоанатомічному дослідженні трупів 150 чоловіків, які при житті не пред'являли скарг, що свідчили про простатит, і померли у віці від 16 до 42 років, виявили запальний інфільтрат в залозистому епітелії передміхурової залози в 110 випадках (73%) [10]. К. Vostrom при аналогічному дослідженні у 100 трупів чоловіків виявив морфологічні зміни в передміхуровій залозі, характерні для хронічного простатиту, у 80 із них.

Вивчення простатиту має багатовікову історію. Herophylus вперше описав передміхурову залозу, як орган біля 350 р. до нашої ери, а Legneau в 1815 році опублікував свої спостереження про запальний процес в передміхуровій залозі. Вперше простатит в окрему нозологічну одиницю виділив у 1800 році Belfield.

На сучасному етапі для встановлення діагнозу хронічний простатит необхідне комплексне обстеження чоловіків.

На думку ряду авторів [4, 14] та наш особистий досвід вказує, що схема обстеження хворих повинна проводитись за визначеним планом, у якому виді-

ляють три етапи. На першому етапі, на підставі анамнестичних та об'єктивних даних, а також результатів лабораторних досліджень (загального аналізу сечі, секрету передміхурової залози, виділень з сечівника) визначають форму простатиту. На другому етапі передбачені цільові дослідження. Якщо встановлений діагноз хронічного інфекційного простатиту, то призначають бактеріологічний посів експриматів. При відсутності лейкоцитарної реакції залози виконують провокуючі заходи, наприклад, пальцевий масаж передміхурової залози і сім'яних міхурців. Після 2-5 масажів, як правило, виявляються запальні осередки, з'являється лейкоцитарна реакція. Після цього роблять бактеріологічне дослідження. Для провокації запального процесу застосовують і інші заходи: провокаційні тести з пірогенамом (продигіозаном) і преднізолоном. При негативних бактеріологічних посівах проводять дослідження на грибки, трихомонади, віруси, хламідії та ін. На третьому етапі, із метою встановлення головних механізмів патогенезу, оцінюють стан загальних регулюючих систем – автономної нервової, психічної, ендокринної, дослідження сперматогенезу і т.д. [7, 15].

При вивченні анамнезу важливе значення приділяється скаргам хворого на біль і неприємні відчуття в промежині, крижах, яечках та надлобковій ділянці, підвищення температури, порушення акту сечовиділення. Важливо визначити інтенсивність болю, його характер, періодичність та зв'язок з фізичною напругою, еякуляцією, сечовиділенням. Уточнюється, чи не хворів раніше пацієнт уретритом різної етіології, орхоепідидимітом. Вияснюється режим та ритм статевого життя.

А також на нашу думку доцільно проводити анкетування при зверненні та в процесі лікування за модифікованою міжнародною системою оцінки симптомів при захворюваннях передміхурової залози.

У матеріалах 2-ї (1993) та 3-ї (1995) Міжнародних нарад з питань доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) була опублікована і рекомендована в якості офіційного інструменту для оцінки пацієнтів із симптомами ДГПЗ – Міжнародна система оцінки симптомів при захворюваннях передміхурової залози (international Prostate Symptom Score – IPSS) [1, 22]. Nickel J.C. і Sorensen R. пропонують для суб'єктивної оцінки стану хворого на хронічний простатит модифікацію міжнародної системи IPSS [40]. В указаній роботі проводиться сумарна кількісна характеристика симптоматики хронічного простатиту яка дещо не співпадає з такою при доброякісній гіперплазії передміхурової залози, але адаптація її змісту до простатиту, на наш погляд та думку інших авторів [1], достатньо вдала. Тест зручний для кількісної оцінки суб'єктивних проявів хвороби, що дозволяє оцінити ефективність проводимого лікування. В основу системи закладена анкета, яка створена для самостійного застосування пацієнтами. В анкеті є 10 стандартних запитань, які стосуються ступеня вираженості окремих симптомів і одне запитання, що оцінює якість життя (Quality of Life), (див. таб. 1).

Суб'єктивний тест діагностики простатиту (IPSS)

Частота появи симптомів за останній місяць	Не буває	Не частіше одного разу на тиждень	Менше ніж у половини випадків	Приблизно у половини випадків	Більше ніж у половини випадків	Майже завжди
1	2	3	4	5	6	7
Різи при сечовипусканні	0	1	2	3	4	5
Болючий оргазм	0	1	2	3	4	5
Неприємні відчуття в калитці	0	1	2	3	4	5
Те ж в крижах або попереку	0	1	2	3	4	5
Те ж у промежені	0	1	2	3	4	5
Те ж на ділянці голівки статевого члену	0	1	2	3	4	5
Наказові позиви до сечовипуску	0	1	2	3	4	5
Неоднаразові нічні сечовипускання	0	1	2	3	4	5

Сумарний бал

IPSS=

Якість життя, яка оцінюється самим пацієнтом

Як ви оцінюєте якість життя	Відмінно	Добре	Задовільно	Важко сказати	Погано	Дуже погано	жахливо
	0	1	2	3	4	5	6

Індекс оцінки якості життя L=

Оцінка загального стану по сумі балів (S+L)

легкий ступінь не більше – 7 балів

середній ступінь від 8 до 19 балів

тяжкий ступінь від 20 до 35 балів

дуже тяжкий більше 35 балів

На 10 запитань є 6 варіантів відповідей, а на запитання про якість життя – 7 варіантів. Відповідь на кожне запитання має свій бал: від 0 до 5; відповідь на останнє запитання, оцінюється від 0 до 6 балів. Таким чином, сума балів симптоматики, може коливатися від 0 до 50. Для симптоматичного статусу використовується позначення S, а для якості життя L.

Якість життя, або повнота життєвості, один з порівняно недавно ввійшовших в практику існуючих суб'єктивних критеріїв вираженості довгопро-

тікаючих патологічних процесів, дозволяє оцінити актуальність і значимість для пацієнта існуючого у нього хронічного запалення передміхурової залози.

При загальному огляді звертають увагу на тілобудову, зріст, конституцію хворого, стан шкіри (сухість, підвищена пітливість). Зовнішнє обстеження статевих органів починають із огляду статевого члена, наявності запалення його крайньої плоти та голівки. Звертають увагу на можливість супутнього, або передуючого уретриту (гіперемія, набряк, злипання зовнішнього отвору уретри, виділення із уретри їх інтенсивність та характер).

Після цього обстежують калитку та вміщені в неї органи (яєчка, придатки яєчок, сім'яний канатик, сім'явивідний проток). При детальній пальпації цих органів враховують їх розміри, форму і консистенцію, визначають болісні місця.

Пальцеве обстеження передміхурової залози і сім'яних міхурців дає можливість оцінити їх морфологічний та функціональний стан, а також отримати секрет цих залоз. Обстеження починають з огляду заднього проходу, з метою виявлення геморою, тріщин, запальних змін слизової оболонки, проктиту, новоутворень. Потім досліджують передміхурову залозу.

Пальпація передміхурової залози і дослідження її секрету має першочергове значення в діагностиці хронічного простатиту. При пальпації передміхурової залози визначають її розміри, форму, характер і однорідність консистенції, стан поверхні, вираженість середньої борізки, чіткість границь і ступінь болючості. Але якщо процес в передміхурової залози носить локальний характер, обмежується вивідними протоками і частково слизовою оболонкою залозистих дольок, то передміхурова залоза при ректальному дослідженні може здаватись нормальною. Цей фактор знижує цінність методу.

Дослідження секрету передміхурової залози, являється до теперішнього часу основним методом лабораторної діагностики хронічного простатиту. Для правильного забору матеріалу, безпосередньо перед дослідженням, хворий повинен частково або повністю звільнити сечовий міхур, щоб до секрету не попали домішки виділень уретри. Як правило, після поблажливого масажу простати із зовнішнього отвору уретри виділяється декілька крапель секрету, який збирають в пробірку, або на предметне скло. Бактеріоскопічно досліджуючи секрет в нативному препараті, проводять підрахунок чисельності лейкоцитів і лецитинових зерен.

Лейкоцитарна реакція секрету передміхурової залози свідчить про активність запального процесу. Патологічна лейкоцитарна реакція секрету передміхурової залози спостерігається у 95% хворих на хронічний простатит. Причому, у 20-30% хворих, лейкоцити покривають все поле зору. У 40-50% нараховується до 100 лейкоцитів в полі зору і у 10-20% – не більше 30-50 лейкоцитів в полі зору [12, 17]. Згідно рекомендацій наукової групи ВООЗ, основною лабораторною ознакою хронічного простатиту є виявлення в простатичному секреті більше 10 лейкоцитів в полі зору і зменшення кількості лецитинових зерен при збільшенні мікроскопа в 400 раз. Більшість науковців дотримується думки експертів ВООЗ, але підкреслюють необхідність багаторазового дослідження секрету передміхурової залози (не менше 3-4 раз).

Враховуючи, що часто запалення передміхурової залози на протязі довгого терміну часу може протікати без суб'єктивних та об'єктивних симптомів, достовірну інформацію можуть дати спеціальні лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові при поширеному запаленні простати та в стадії загострення простатиту характеризується підвищенням лейкоцитозу до $(8-10) \times 10^9 / \text{л}$ і зростанням ШОЕ до 20 мм/г. В період ремісії картина крові, як правило, не змінюється.

Сеча у цих пацієнтів здебільшого не вміщує патологічних приміток, якщо не має супутніх захворювань сечостатевої системи. Для виявлення хронічного простатиту проводять двох-, і трьохсклянкову пробу [8,16]. Бактеріологічне дослідження 3-ї порції сечі, на думку цих авторів може допомогти встановленню етіології захворювання.

Із лабораторних методів діагностики «золотим стандартом» залишається класичний тест Е.М. Meares і Т.А. Stamey (1968): збір першої та другої порції сечі, одержання секрету передміхурової залози шляхом масажу і потім третьої порції сечі.

Мікроскопічні і бактеріологічні показники встановлюють наявність запального індексу та його локалізацію. Дане дослідження в спрощеному вигляді описано J.C. Nickel в якості Pre-and Post Massage Test (1997). Достовірною ознакою хронічного бактеріального простатиту – мікробне число (КОЕ), яке перевищує 10^6 / мл (для епідермального стафілокока – 10^5 / мл) (Arakawa S. et al., 1994). Довказовим також є вміст бактерій в секреті і третій порції сечі, що у 10 і більше разів перевищує його в 1-й порції. Недивлячись на простоту, метод має свої недоліки: а) для дослідження необхідна відносно велика кількість виділень; б) із зменшенням кількості ушкоджених дольок простати знижується достовірність; в) велика ймовірність потрапляння в третю порцію сечі мікроорганізмів з парауретральних залоз [30,39].

Серед методів діагностики певне значення займає тест кристалізації, який дозволяє виявити гормональну насиченість, а також – простатит. При нормальній функції передміхурової залози кристалізації її секрету у фізіологічному розчині остистого натрію має вигляд листка папороті. При порушенні функціонального стану залози у хворих на хронічний простатит визначаються три види відхилень в малюнку кристалізації [2,43]. Зміни в малюнку кристалізації залежать від тривалості захворювання і важкості клінічного перебігу. Значні зміни в кристалізації спостерігаються при довготривалому перебігу захворювання і у хворих на хронічний простатит з пришвидшеною еякуляцією і ослабленою ерекцією [2].

Одним із провідних методів діагностики вважається бактеріологічне дослідження секрету. На основі цих даних визначають вид лікування. Результати бактеріологічних досліджень мають першочергове значення для диференціальної діагностики бактеріального простатиту з різного роду простатодініями. При хвилеподібному перебігу хронічного простатиту доцільним дослідженням є виявлення змінених форм бактерій, уреоплазм, хламідій, гарднерел, вірусу герпесу, цитомегаловірусу всіма доступними методами: мікроскопічним, бактеріологічним та серологічним дослідженнями, імуноферментним аналізом, прямою і непрямую імунофлюоресценцією, полімеразною ланцюговою реакцією [12, 26, 33].

Коли є труднощі в одержанні секрету передміхурової залози, можна використовувати мікроскопічне і бактеріологічне дослідження еякуляту, в якому вміст передміхурової залози складає від 30 до 40%. На відміну від попередніх класифікацій, в класифікації простатиту NIH (1995) дослідженню еякуляту відводиться важлива роль. Це обумовлено визнанням зв'язку запальних змін в еякуляті з запаленням в передміхуровій залозі та інших органах репродуктивної системи. Використання в діагностиці хронічного простатиту крім секрету простати, еякуляту призвано підвищити виявлення запальних захворювань передміхурової залози. За даними деяких авторів діагностика, яка ґрунтується тільки на дослідженні секрету простати не дозволяє виявити запальні зміни майже у 50% пацієнтів із запальним синдромом хронічного тазового болю [18]. Дослідження еякуляту дозволяє в деяких випадках провести диференційну діагностику між запальним і незапальним синдромом тазового болю; визначити втягнення органів репродуктивної системи в запальний процес; визначити якість сім'яної рідини. У частини пацієнтів з хронічним простатитом відмічено погіршення якості сперми (кількості сперматозоїдів, рухомості, морфології) [35], але ці дані повинні інтерпретуватися з обережністю. Найчастішим маркером запалення є кількість лейкоцитів в еякуляті. В нечисленних дослідженнях присвячених оцінці параметрів еякуляту чоловіків з хронічним простатитом, показана висока частота піоспермії [36]. В літературі підвищення кількості лейкоцитів в еякуляті вважається характерним для запальних форм простатиту [38]. В той час, у деяких роботах виявлена низька кореляція між кількістю лейкоцитів в секреті простати і еякуляті пацієнтів з хронічним простатитом [45]. Однією з проблем трактування піоспермії є неможливість точно визначити локалізацію вогнищ запалення. Еякулят є багатоскладовою рідиною, компоненти якої виробляються яєчками, придатками яєчок, сім'яними міхурцями, передміхуровою залозою, перипростатичними і уретральними залозами. Кожне з цих утворень окремо, або разом може бути джерелом піоспермії. В той час, спеціалісти, які займаються проблемами репродукції, признають більш високу розповсюдженість простатиту по відношенню до запалення інших органів репродуктивної системи [32].

Дослідження еякуляту при хронічному простатиті має двояке значення: за цими даними визначають стан фертильності і ступінь запалення. В останні роки з цією метою широко використовують біохімічні методи дослідження секрету передміхурової залози і еякуляту [13, 48].

Встановлено ряд фізико-хімічних і біологічних змін секрету передміхурової залози, які можуть бути додатковими діагностичними критеріями хронічного простатиту. До них слід віднести зсув рН секрету в лужну сторону, підвищення концентрації імуноглобулінів А і G, зниження вмісту кислій фосфатази при загостренні запального процесу, а також підвищення активності лізоциму, і в ряді випадків, ПСА. Діагностичне значення підвищення рН секрету передміхурової залози сумнівне, але ряд авторів звертають увагу на підвищення рН до 8 і вище (в нормі 6,6±0,1) [27, 41, 42, 50].

Певну діагностичну цінність при лабораторному дослідженні секрету передміхурової залози і еякуляту представляє визначення іонів цинку, фруктози, лимонної кислоти, рівня активності лактатдегідрогенази, лізоциму, церулопла-

зміну і трансферину. Але визначення більшості перерахованих речовин трудоміке і вимагає великих матеріальних затрат.

З метою виявлення і характеристики запального процесу в передміхуровій залозі досить інформативними є цитологічне дослідження мазків секрету залози, в тому числі люмінесцентно-цитологічне [19, 36]. Паралельно з передміхуровою залозою обстежують сусідні і віддалені органи, що можуть бути джерелами інфікування передміхурової залози (сім'яні міхурці, бульбоуретральні залози, сечовий міхур, сечівник, пряма кишка та інші).

Як уже відмічалось вище, в останні десятиліття опубліковані чисельні імунологічні дослідження секрету передміхурової залози при хронічному простатиті. Спільним для більшості проведених досліджень являється виявлене суттєве (в декілька разів), збільшення в секреті вмісту Ig A, Ig G і деяке збільшення Ig M, в порівнянні з нормою. Доведена також спроможність імуноглобулінів фіксуватись на поверхні бактерій і на поверхні лейкоцитів секрету простати з утворенням імунних комплексів. Крім того, літературні джерела вказують, що в процесі розвитку хронічного простатиту знижується імунологічна реактивність організму. Це впливає на зміни (кількісні і функціональні) клітинного імунітету в секреті передміхурової залози [8, 11].

Разом з тим, навіть всебічне дослідження тільки одного секрету передміхурової залози, не завжди може давати достатню інформацію відносно етіології і механізмів розвитку хронічного простатиту. Автори вказують, що ці дослідження подібні вивченню «диму без обстеження вогнища» [20].

Паралельно з вивченням місцевого імунітету при хронічному простатиті, в літературних джерелах освітлені також деякі показники загального імунітету. Де відмічено зниження імунологічної реактивності у 85 % обстежених ними хворих хронічним простатитом, в тому числі у 78% – пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів крові і зниження Т- і В-ланцюгів імунітету [34, 47].

Ряд авторів виявили при хронічному простатиті аутоантитіла до тканин передміхурової залози, яєчок і сперматозоїдів. Було також встановлено, що чисельність циркулюючих в крові аутоантитіл до тканини простати різко зростає при загостренні захворювання [25].

Таким чином, імунологічні дослідження при хронічному простатиті оцінюючи загальну імунорезистентність організму, мають не тільки діагностичне, але і прогностичне значення.

Активно ведеться пошук надійних критеріїв детекції запального процесу в передміхуровій залозі. В даний час встановлено, що рівень прозапальних цитокінів сім'яної плазми – TNF α , IL-1 β і IL6 підвищений у деяких пацієнтів з хронічним простатитом (синдромом хронічного тазового болю), на відміну від пацієнтів без симптомів простатиту. Одержані попередні дані досить перспективні не тільки для підтвердження запалення, а також для оцінки його вираженості і динаміки в процесі лікування [44].

Доволі перспективним діагностичним і прогностичним фактором ефективності терапії хронічного простатиту є визначення в секреті ряду компонентів кінінової системи, в тому числі калікреїну. Їх активність в секреті простати здорових чоловіків дорівнює нулю і з'являється, а потім зростає паралельно з розвитком ступеню запалення передміхурової залози [46].

Дослідження гормонального фону у хворих хронічним простатитом представляє значення як в діагностичному так і в патогенетичному плані.

Доступною та досить інформативною при визначенні рівня статевих гормонів в організмі являється андрогенна внутрішньошкірна проба. Ця проба дозволяє виявити рівень андрогенної насиченості організму на різних етапах перебігу хронічного простатиту. Методика її проведення полягає в тому, що пацієнту вводять внутрішньошкірно (в верхню третину плеча), суміш із 0.2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 0.33 мг тестостерону пропіонату. По виникненню зони гіперемії, через декілька хвилин після ін'єкції, та по її діаметру оцінюють рівень андрогенної насиченості організму. Досить простим для приблизної оцінки гормонального фону являється люмінесцентно-мікроскопічний аналіз мазків – зішкрібів із лад'євидної ямки уретри [11].

Поглиблені уявлення гормонального статусу у хворих простатитом дають складні спеціальні лабораторні дослідження. За допомогою цих методик виявляли у цих хворих зниження рівня тестикулярних андрогенів і підвищення рівня естрогенів в крові [21].

Крім того, у хворих хронічним простатитом може знижуватись глюкокортикоїдна активність кори наднирників і підвищуватись активність гормонального і медіаторного ланцюгів симпато-адринапової системи [38].

Деякі автори пропонують визначати антиоксидантну активність секрету передміхурової залози для виявлення хронічного простатиту. У хворих на хронічний простатит цей показник знижується на ранній стадії захворювання і може служити цінним діагностичним тестом [43].

Можливості ультразвукової сонографії для підтвердження діагнозу хронічного простатиту обмежені. Описано біля 8 ультразвукових ознак даного захворювання, але вони не володіють високою специфічністю. Ехографічними методами дослідження передміхурової залози є: трансабдомінальний, трансректальний, трансуретральний, трансперінеальний. В зв'язку з значним віддаленням передміхурової залози від скануючої поверхні при трансабдомінальному ультразвуковому дослідженні, чутливість методу у виявленні патологічних змін структури органу низька. Крім цього, при трансабдомінальній ехографії в більшості випадків недостатньо добре візуалізується передня поверхня передміхурової залози і її верхівка. В даний час всі сучасні спеціалізовані клініки та кабінети оснащені високочастотними ректальними датчиками, які дозволяють візуалізувати найдрібніші зміни структури передміхурової залози. Трансуретральні дослідження передміхурової залози в нашій країні практично не використовуються через відсутність необхідного обладнання. Трансперінеальне сканування також використовується нечасто. Але необхідно відмітити, що при трансперінеальній ехографії краще, ніж при трансабдомінальній, візуалізується верхівка і передні відділи органа.

При хронічному простатиті в паренхімі передміхурової залози видно значні ділянки зниженої щільності і рідинні включення, що пояснюється кистозним переродженням ацинусів. Виявляються негомогенні помірні ехопозитивні утворення в передміхуровій залозі в інфільтративній стадії захворювання і виражені при склерозуючому процесі у чоловіків, що давно хворіють. Вважають,

що акустичні ознаки хронічного простатиту багато в чому залежать від його форми. Так, при конгестивному простатиті під час ультразвукового дослідження відзначаються збільшення залози в обсязі і зниження її ехогенності (гіпоехогенна структура). При хронічному простатиті, який протікає тривалий час, ехогенність органа значно підвищується. При трансректальному ультразвуковому дослідженні виділили три основних ознаки хронічного простатиту: 1) вінчик низької ехогенності в периуретральній зоні передміхурової залози; 2) множинні низькоехогенні ділянки, що надають залозі гетерогенної ехоструктури; 3) відсутність ехосигналу у ділянках, суміжних із залозою (за рахунок розширених перипростатичних вен) [8, 28].

Маємо дані про високу ефективність кольорової ультразвукової ангіографії в діагностиці і в оцінці ефективності лікування хронічного простатиту. Вважають, що за допомогою кольорового доплерівського картування передміхурової залози, яке включає одержання зображення тканини органу, його судинного малюнка і функціональні показники, стане можливим здійснювати високоточну діагностику ранніх форм хронічного простатиту [6, 12, 31].

Rifkin M.D. і співавтори відмітили збільшення кількості судин в ділянці вогнищ запального процесу та поблизу уретри при хронічному простатиті. Янаков Р.В. та співавтори навпаки, встановили зменшення щільності судинного сплетення переважно в центрі передміхурової залози. Зубарев А.В. і Гажонова В.Е. виявили зменшення кількості судин та їх діаметру у хворих на хронічний простатит. У відповідності з патогенезом хронічного простатиту доцільно вивчати функціональні показники судин передміхурової залози. В літературі зустрічаються поодинокі роботи присвячені цій темі. Вони ґрунтуються на малій кількості спостережень і дають неповну інформацію. Статистично достовірні зміни функціональних показників внутрішньоорганного кровообігу одержані тільки при доброякісній гіперплазії та раку передміхурової залози.

Отже, питання кольорового доплерівського картування передміхурової залози висвітлені недостатньо, немає чітких критеріїв оцінки змін функціональних показників судин, методу не відведена відповідна роль в клінічній практиці та місце в комплексній діагностиці хронічного простатиту. Але необхідно відмітити, що якими б перевагами не володіло УЗД, воно є лише складовою частиною комплексного обстеження хворих на хронічний простатит.

Урофлоуметрія є простим і надійним способом визначення стану уродинаміки у хворих на хронічний простатит, вона дозволяє своєчасно виявити ознаки інфравезикальної обструкції, здійснювати динамічне спостереження [24].

Хворим з довготривало перебігаючим запальним процесом в передміхуровій залозі вважається доцільним використовувати уретроскопію. Дослідження проводять з допомогою «сухих» або «ірригаційних» уретроскопів. Ендоскопічне дослідження підтверджує, або заперечує супутній уретрит, дозволяє виявити інфільтрати, літреїти, куперіти та виявляє характерні для запального пошкодження передміхурової залози зміни слизової простатичного відділу уретри і сім'яного міхурця, які мають місце за даними авторів [12, 29] приблизно у 70% хворих. Але деякі автори на основі власного досвіду вважають, що запалення передміхурової залози майже завжди супроводжується фолікулітом та заднім

уретритом. Тому необхідність в діагностичній уретроскопії відпадає [16]. Крім цього, подразнення рецепторної зони сім'яного горбика викликає різке порушення не тільки мікроциркуляції, але і моторні функції передміхурової залози. Уретроскопія, на думку дослідників, більш доцільна при виконанні лікувальних процедур. При підозрі на стриктуру уретри або склероз шийки сечового міхура показана уретроцистографія.

В останні роки застосовуються дослідження основані на використанні ядерно-магнітного резонансу. Методика успішно використовується в диференціальній діагностиці захворювань передміхурової залози, так як дозволяє оцінити топографію, розміри, форму залози, виявити ділянки запалення чи новоутворення.

Пункційна біопсія передміхурової залози залишається, в основному, методом диференційної діагностики хронічного простатиту, раку передміхурової залози і її доброякісної гіперплазії. Біопсію виконують транс ректальним, або транспереніальним доступом. Але у біопсії передміхурової залози є два суттєвих недоліки: а) дослідження дає уяву про крихітну ділянку передміхурової залози, яка попала в просвіт голки, а це при вогнищевих процесах може привести до діагностичних помилок; б) через травматичність дослідження можливі ускладнення, кровотеча, септичні стани, перфорація сечового міхура та сусідніх органів. [49].

Наведені вище способи діагностики хронічного простатиту свідчать про різносторонній підхід до даної проблеми.

Таким чином, проблема діагностики хронічного простатиту зберігає свою актуальність і далека від кінцевого вирішення. Пошук надійних маркерів запалення і методів діагностики, які б можна було рекомендувати до використання в практичній охороні здоров'я, продовжується.

Висновки

1. Одноразові дослідження секрету передміхурової залози не завжди дозволяють підтвердити чи виключити запалення. Наявність клінічних проявів при нормальному аналізі секрету передміхурової залози є основою для повторного дослідження після проведення декількох масажів простати. Неодноразові дослідження секрету передміхурової залози підвищують ймовірність виявлення запальних форм хронічного простатиту;

2. Дослідження еякуляту сприяє виявленню запальних форм хронічного простатиту у частини пацієнтів, але інтерпретація піоспермії при нормальному аналізі секрету передміхурової залози повинна проводитись з обережністю у зв'язку з можливістю її не простатичного походження;

3. Мікробіологічне дослідження порцій сечі і секрету передміхурової залози мають низьку інформативність в зв'язку з обмеженим спектром мікроорганізмів, які здатні рости на стандартних середовищах, а також з особливостями перебігу запального процесу в передміхуровій залозі. Не дивлячись на це цей метод топічної діагностики запалення нижніх сечових шляхів залишається «золотим» стандартом для детекції бактеріальної інфекції передміхурової залози, який дозволяє провести диференціальну діагностику серед запальних форм

хронічного простатиту і обґрунтувати раціональну антибактеріальну терапію у хворих на хронічний бактеріальний простатит.

Література

1. Арнольди Э.К. Хронический простатит -Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 320 с.
2. Бабюк И. А. Современная диагностика хронического простатита // Журнал дерматологии и венерологии. -1998. -№ 1. – С. 75-77.
3. Бойко М. І. От чего страдает «второе сердце»мужчины? //Доктор.-2001. -№5. -С. 90-91.
4. Возианов А. Ф» Люлько А. В. Атлас-руководство по урологии.- Днепропетровск: Днепр – VAL, 2001.
5. Винник Ю.Ю. Современное состояние вопроса о диагностике хронического простатита //Андрология и генитальная хирургия,- 2004. – № 1-2. – С. 8-15.
6. Горпинченко И.И., Клименко П.М., Павловский Ю.Э. Дифференциальная ультразвуковая диагностика простатитов. //Здоровье мужчины.- 2005. – №1. – С.111-113.
7. Гомелла Л. Г., Фрайд Д. Д. Простатит и другие заболевания предстательной железы /Пер. с англ. В. Яковлева. -М.: Кронпресс, 1998. -224 с.
8. Дзюрак В.С., Сапсай В.П., Сапсай А.В., Бойко А.И. Хронический простатит. – К: «Ходак» 2003. – 124с.
9. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Цветовая ультразвуковая ангиография в исследовании предстательной железы //Визуализация в клинике. 1997.-№10.- С. 21-26.
10. Кузнецкий Ю.Я. Критический взгляд на проблему диагностики хронического простатита //Андрология и генитальная хирургия,-2005. – №2. – С. 6-11.
11. Литус А. И. Аутоиммунные и гормональные механизмы развития хронического простатита // Актуальні питання дерматовенерології. – Дніпропетровськ, 1999. – С. 123-126.
12. Литвинець Є.А., Костенко Л.В. Кольорова ультразвукова ангиографія в діагностиці хронічного простатиту Н Галицький лікарський вісник. – 2006,- №1.- С. 40-42.
13. Пивоваров П. П., Кубильос Х., Пушкарь А. М. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний простаты. – Винница: Тезис, 1999. – 187с.
14. Руководство по урологии / Под ред. Н. А. Лопаткина. – В 3 томах. – Т. 2. – М.: Медицина, 1998. – С. 393-440.
15. Стусь В. П. Хронический простатит. -Дн – ск: Пороги, 1996. – 66 с.
16. Ткачук В. М., Горбачев А. Г., Агулянский Л. И. Хронический простатит. – Л.: Медицина, 1989. -208с.
17. Юнда И. Ф. Простатиты. -К.: Здоров'я, 1987. – 192с.
18. Ahlgen G., Rannevik G., Lilja H. Impaired secretory function on the prostate in men with oligo-astenozoospermia // J. Androl. – 1995. – V. 16. -P. 491-498.
19. Bennett B. D., Richardson P. H., Gardner W. A. Histopathology and cytology of prostatitis //Prostate diseases /Eds. H. Lepor, R. K. Lawson. -W. B. Sanders Co. – Philadelphia, 1993. – P. 399-413.
20. Borgers M. Prostatitis // Acta Urologica Belgica. -1993. – V. 61, N1-2. – P. 61-173.
21. Braehler E. Complaint Complexes and Psychosomatic Aspects // Prostatitis. Etiopathology. Diagnosis and Therapy / Ed. W. Weidner, P. O. Madsen, H. G. Schiefer. – Springer-Verlag-Berlin, 1994. – P. 40-48.
22. Cockett A.T.K., Khoury S., Aso Y.et al. (eds) The 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Proceedings, 1996,- 651 p

23. Criste Y., Gray D., Gallo B. Prostatitis: a review of diagnosis and management // *Nurse Practitioner*. – 1994. – V. 29, N 7. – P. 32-33, 37-38.
24. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes / de la Rosette I. /., Hubregtse M. R., Meideman E. I., Stolc-Engelaar M. V., Debruvne P.M. // *Urology*. – 1993. – V. 41, N4.-P. 301-307.
25. Doble A. The diagnosis, aetiology and pathogenesis of chronic non-bacterial prostatitis. In Nickel J.C. (ed), *Textbook of Prostatitis*. Oxford: Isis Medical Media, 1999: 130.
26. Doble A. Chronic prostatitis // *British Journal of Urology*. – 1994. – V. 74, /9 5. – P. 537-541.
27. Doble A., Taylor-Robinson D. Diagnosis, etiology and pathogenesis of Abacterial prostatitis // *Prostatitis. Etiopathology, Diagnosis and Therapy* / Eds. W. Weidner, P. O. Madsen, H. G. Schiefer. -Springer-Verlag-Berlin. 1994. – P. 229-244.
28. Echography in prostatitis / Vespasiani Y., Virgili Y., Yiurioli A. etc. // *Archivio Italiano Di Urologia. Andrologia*. – 1994. – V. 66 (4 Suppl). – P. 37-40.
29. Evans D. T. Treatment of chronic abacterial prostatitis: a review (editorial) // *International Journal of STD&AIDS*. – 1994. – V. 5, N 3. – P. 157-164.
30. Gleich P. Prostatitis: A State-of-the- Art Review of Diagnosis and Therapy *Consultant* 1998 (Febr.) P. 345-355.
31. Hong SJ. and ol. Transrectal color Doppler imaging is effective for the posttreatment monitoring of prostatic inflammation // *J. Urol*. -1996. – V. 155. – P. 480-488.
32. Jamamoto M., Hibi H., Miyake K. Prostate – specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis // *Hinyokika Kyo -Acta Urologica Japonica*. – 1993. – V 39. N5.-P. 445-449.
33. Krieger I. N. Chronic urogenital infections in men Prostatitis and related syndromes *Urologe-Ausgabe A*. – 1994. – V. 33, N 3. – P. 196-202.
34. Leib Z., Bartoov B., Eltes B., Servadio C. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? // *Fertil. Steril*. -1994. – V. 61. – P. 1109- 1116.
35. Leigh D. A. Prostatitis – an increasing clinical problem for diagnosis and management // *Journal of Chemotherapy*. – 1993. – V. 32, Supple A. – P. 1-9.
36. Ludwig M., Weidner W. Prostatitis // *Therapeutische Umschau*. – 1995. – Bd 52, N 6. – S. 367-373.
37. McNaughton Collins M., Fowler Jr. Fj., Elliot D.B., Albertsen P.C., Barrj M.J. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology*, 2000: 55: 403-407.
38. Naide J. Prostatitis and its related disorders // *Nippon Hinyokika Yakkai Lasshi – Japanese Journal of Urology*. – 1993. – V. 84, N4. – P. 625-641.
39. Nickel J. C. Prostatitis: lessons from the 20-th century // *Brit. J. Urol*. – 2000. – V. 85. -P. 179-185.
40. Nickel J.C. The pre- and post massage test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech. Urol.*, 1997: 3: 38-43.
41. Nickel J.C. Rational management of non-bacterial prostatitis and prostatodynia // *Current Opinion in Urology*. – 1996. – №6. -P.53-58.
42. Pansadoro V., Emiliozzi P., Defidio L., Scarpone P., Sabatini G., Lauretti S. PSA and prostatitis in men under fifty // *J. Urol*. – 1996. – V. 155. – P. 1458-1461.
43. Persson B. E. Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between non-bacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion // *J. Urol*. – 1996. – V. 155. – P. 958-960.

44. Prostatic fluid inflammation in prostatitis / Wright E. T., Chiel I. S., Yrayhack IT. et al. // Journal of Urology. – 1994. – V. 152, N 6, Pt. 2. – P. 2300-2303.
45. Prostatitis. Etiopathology, diagnosis and therapy / Weidner Ed. W» Madsen O. P., Schiefer H. G. // Springer-Verlag – Berlin Neidelberg, 1994. -217p.
46. Rivero V. E., Gribarren P., Riera C. M. Mast cells in accessory glands of experimentally induced prostatitis in male w-star rats // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1995. – V. 74. – P. 236-242.
47. Roberts R. O., Jacobsen S. J., Rhodes T. et al. A community based study on the prevalence of prostatitis // J. Urol. – 1997. – V. 157. – P. 242A.
48. Shortliffe L. M. D., Sellers R. G., Schächter J. The characterization of nonbacterial prostatitis: search for an etiology // J. Urol. -1992. – V. 148. -P. 1461-1466.
49. Socher S., O'Leary M. P., Richie J. P., Loughlin K. R., Kumar S. Prevalence of Prostatitis in men undergoing biopsy for elevated PSA or abnormal digital rectal exam // J. Urol. – 1996. – V. 155. – P. 457-462.
50. Turker Y. R. Chronic bacterial prostatitis (letten Aviation Space & Environmental Medicine. – 1994. – V. 64, N 6. – P. 547-549.

Summary

PRESSING QUESTIONS OF DIAGNOSTICS OF CHRONIC PROSTATITIS IN MODERN CONDITIONS OF MEDICAL PRACTICE

Nikiforov O.A.

The diagnostic of patients with different forms of chronic prostatitis is an actual problem and far from the decision, in clause the analysis and generalization of works of domestic and foreign authors that allows to make the unfavourable conclusion about effects existing methods of treatment pathologies. It demands search new and improvements of existing methods of diagnostic of patients with different forms of chronic prostatitis.

Key words: chronic prostatitis, diagnostic.

Резюме

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

Никифоров О.А.

Запорожский государственный медицинский университет

Диагностика больных с различными формами хронического простатита является актуальной и далеко нерешенной проблемой. В статье проведён анализ и обобщение работ отечественных и зарубежных авторов, что позволяет сделать вывод о недостаточной эффективности существующих методов диагностики данной патологии. Это требует поиска новых и усовершенствования существующих методик диагностики различных форм хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, диагностика.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Рогожин А.В., Константиновская О.С., Лебедь Л.В.,
Кузнецова И.Н., Синенко Т.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г.Харьков,
КЗОЗ «ОБЛАСНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ БОЛЬНИЦА №1», г.Харьков

Туберкулез на сегодняшний день является актуальной медико-социальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире. Согласно мировой статистике, ежегодно во всем мире от туберкулеза умирает 2 млн. человек.

С 2006 года отмечается медленное уменьшение показателей заболеваемости и смертности. В 2013 году заболеваемость в Харьковской области составляла 42,3 случаев на 100 тыс. населения, смертность от туберкулеза – 11 на 100 тыс. населения. В соответствии с социальной структурой больных с впервые диагностированным туберкулезом в 2013 году: 54,4% – это неработающие лица работоспособного возраста, 12,1% – лица, которые злоупотребляют алкоголем, 3,9% – лица, употребляющие инъекционные наркотики. В то же время, на фоне постепенной стабилизации эпидемического процесса, на современном этапе угрозу представляет распространение мультирезистентного туберкулеза. По данным ВОЗ, в Украине мультирезистентный туберкулез имеют 16% больных, которым впервые установили диагноз туберкулеза, и 44% больных с рецидивом заболевания. В 2011 году количество случаев впервые диагностированного подтвержденного мультирезистентного туберкулеза составляло 4305 (в 2010 г. – 4056, в 2009 г. – 3225), из них начали лечение по 4-й категории 3 829 (3 859 и 3 145 соответственно).

Невзирая на тенденцию к относительному снижению заболеваемости, эпидемическая ситуация по туберкулезу в Украине все еще остается сложной. В Украине ежегодно туберкулезом заболевает около 32 тысяч людей и свыше 6 тысяч людей умирает от этой болезни. Вылечивается от туберкулеза в результате основного курса химиотерапии (ОКХТ) (до 12 мес. от начала лечения) приблизительно 60% от заболевших (через 24 (36) мес. – до 75%, в том числе с учетом вылеченных от мультирезистентного туберкулеза). Около 8 % впервые заболевших прерывают лечение, 12 % – умирает.

Одним из важных проблемных вопросов в контроле за туберкулезом в Украине является постоянное увеличение заболеваемости и смертности от ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, поскольку с каждым годом увеличивается количество людей, которые живут с ВИЧ/СПИДом. С 2001 года показатели заболеваемости и смертности от ко-инфекции увеличились в 10 раз.

Основная цель лечения – снизить распространение туберкулеза, а задача – излечить больного в максимально короткий срок с наименьшими остаточными туберкулезными изменениями, предупредить рецидив заболевания и летальность, защитить членов семьи и общество от инфекции.

Цель исследования: определить эффективность фармакотерапии различных типов туберкулеза легких в зависимости от социального статуса пациента.

Материалы и методы. С сентября 2010 по декабрь 2013 нами проанализировано 60 историй болезней пациентов с различным типом туберкулезного процесса: 16 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ), 21 пациент с рецидивом туберкулеза легких (РТБ), получавших интенсивную фазу лечения в условиях дневного стационара, и 23 пациента с химио-резистентным туберкулезом легких (ХРТБ), которым назначена интенсивная фаза лечения в условиях стационара.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с ВДТБ оказалось 11 мужчин и 5 женщин. Средний возраст составил 40 лет. Среди пациентов с РТБ было 15 мужчин и 6 женщин. Средний возраст составил 47 лет. Среди пациентов с ХРТБ было 22 мужчины и 1 женщина. Средний возраст составил 44 года. Социальный статус больного определялся по ряду параметров (табл. 1).

Таблица 1

Социальный статус больного с разными типами туберкулеза легких

Социальный признак	Тип туберкулеза легких					
	ВДТБ (n=16)		РТБ(n=21)		ХРТБ(n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неработающие трудоспособного возраста	6	37,5	9	42,8	8	37,8
Пенсионеры	1	11,1	4	28,5	0	0
Учащиеся	1	11,1	0	0	0	0
Инвалиды	1	11,1	1	7,1	14	63,6
Проживающие в семье	7	43,7	15	71,4	7	30,4
Злоупотребляющие алкоголем	1	6,2	2	9,5	16	69,5
Опийная наркомания	1	6,2	1	4,8	5	21,7
Пребывание в местах лишения свободы	0	0	2	9,5	11	47,8
Наличие ВИЧ-инфекции	0	0	1	4,8	0	0

У 9 пациентов с ВДТБ (56,2%) был выявлен нераспространенный туберкулезный процесс (поражение 1-2 сегментов легкого, туберкулез бронхов, изолированный туберкулезный плеврит), у остальных 7 чел (43,8%) – распространенный туберкулез легких с деструкцией. При исследовании мокроты до начала лечения у 3 пациентов (18,7%) были обнаружены МБТ.

Среди пациентов с РТБ у 5 пациентов (23,8%) был выявлен нераспространенный туберкулезный процесс (поражение 1-2 сегментов легкого, туберкулез бронхов, изолированный туберкулезный плеврит), у остальных 16 чел (76,2%) – распространенный туберкулез легких с деструкцией. При исследовании мокроты до начала лечения у 1 пациента (4,8%) были обнаружены МБТ.

У всех больных с ХРТБ был выявлен распространенный туберкулез легких с деструкцией. При исследовании мокроты до начала лечения у всех пациентов (100%) были обнаружены МБТ.

Всем больным проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование согласно «Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи. Туберкулез», утвержденного приказом МЗ Украины №1091 от 21.12.2012 г. Применялись как обязательные (рентгенологическое исследование, многократное исследование мокроты на микобактерии туберкулёза (МБТ), общий анализ крови и мочи), так и дополнительные и факультативные методы (расширенная бактериологическая диагностика, углубленное рентгенологическое исследование, бронхоскопия).

Больные с распространенным туберкулезом легких с микобактериовыделением были госпитализированы в стационар, больные с ограниченным процессом без микобактериовыделения получали лечение в условиях дневного стационара.

Все больные получали антимикобактериальную терапию по стандартным схемам согласно приказу МЗ Украины №1091 от 21.12.2012 г.

Пациентам с ВДТБ и РТБ назначалась стандартная схема противотуберкулезной химиотерапии: изониазид 0,3; рифампицин 0,6; пипразинамид 2,0; этамбутол 1,2 (интенсивная фаза лечения).

В результате лечения в дневном стационаре у всех пациентов (37) наблюдалась положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания, уменьшения размеров инфильтрации и уплотнения очаговых теней, у всех больных с деструкцией легочной ткани (4 человека) полости распада закрылись.

Среди пациентов с РТБ в двух случаях наблюдалось торпидное течение туберкулеза легких, в связи с чем больные были переведены в стационар, положительная динамика была достигнута у 19 пациентов (90,5%).

По окончании интенсивной фазы лечения терапия была продолжена в условиях санатория либо амбулаторно.

У всех наблюдаемых пациентов с ХРТБ наблюдался распространенный туберкулез легких с массивным микобактериовыделением. С целью соблюдения условий инфекционного контроля лечение проводилось строго в стационаре. Терапия назначалась по стандартным схемам согласно решений центральной врачебно-консультативной комиссии (ЦВКК), учитывая чувствительность и устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, а также приверженность больных к лечению. Лечение проводилось как по общелечебным категориям, так и паллиативное, направленное на улучшение качества жизни больного и уменьшение симптомов интоксикации, легочно-сердечной недостаточности, по возможности нивелирование приступов одышки, кашля, а также общеукрепляющая терапия.

Всем пациентам с ХРТБ назначался основной курс противотуберкулезной химиотерапии по стандартной схеме: пипразинамид 2,0; канамицин (капреомицин) 1,0 внутримышечно, левофлоксацин 1,0; протионамид 0,75; парааминосаляциловая кислота 8,0 (циclosерин 0,75) согласно решениям ЦВКК. В процессе лечения 10 пациентам (43,5%) стандартная схема была отменена, назначена паллиативная терапия в связи с отсутствием приверженности к лечению, 3 бо-

льным (13%) – в связи с отсутствием эффекта от лечения, а также расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза и невозможностью подобрать схему антимикобактериальной терапии. Результат терапии пациентов данной группы представлен в таблице 2.

Таблица 2

Результаты лечения пациентов с химиорезистентным туберкулезом

Результат лечения	Категория лечения			
	Общелечебная (4.1.А, 4.2.А, 4.3.А) n=10		Паллиативное лечение (кат. 4.1.Б, 4.2.Б, 4.3.Б) n=12	
	абс.	%	абс.	%
Положительная динамика	5	50	0	0
Торпидное течение	1	10	1	8,3
Отрицательная динамика	0	0	5	41,7
Смерть	4	40	6	50

В результате лечения 10 пациентов (43,5%) умерло. У одного пациента (4,3%) результаты лечения не анализировались – больной был выписан из стационара по семейным обстоятельствам.

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что, учитывая современные социально-экономические условия, госпитализация всех больных туберкулезом легких нецелесообразна. Проведение успешного лечения больных туберкулезом легких амбулаторно или в условиях дневного стационара возможно при диагностировании малых форм туберкулеза легких без микобактериовыделения и деструкции легочной ткани, при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний, а также при строгом контроле основного курса лечения.

Пациенты, которые относятся к социально дезадаптированным слоям населения (безработные, злоупотребляющие алкоголем, имеющие наркотическую зависимость, освобожденные из мест лишения свободы), являются группой риска по развитию распространенных форм туберкулеза легких с бактериовыделением, химиорезистентностью.

Прогноз к выздоровлению у таких больных относительно неблагоприятный. Лечение должно проводиться в условиях стационара под строгим наблюдением медицинского персонала и соблюдением больничного режима.

Выводы

1. Пациенты с туберкулезом, не представляющие эпидемиологическую опасность, то есть, не выделяющие микобактерии туберкулеза в окружающую среду, могут получать лечение амбулаторно или в дневном стационаре, так как большинство таких пациентов – социально благополучные; данный контингент пациентов более дисциплинированный в приеме противотуберкулезных препаратов и соблюдении условий инфекционного контроля.

2. Эффективность фармакотерапии у социально благополучных пациентов высокая, в большинстве случаев наблюдалась положительная клинико-

рентгенологическая динамика, прогноз к выздоровлению, трудоспособности и жизни благоприятный.

3. Социально дезадаптированные больные туберкулезом легких, как правило, имеют низкую приверженность к лечению, риск развития химиорезистентного туберкулеза у них высокий; проведение успешного лечения возможно только в условиях стационара со строгим контролированием приема противотуберкулезных препаратов и соблюдения принципов инфекционного контроля согласно действующей нормативной базе.

4. Низкая эффективность лечения социально неблагополучных пациентов указывает на необходимость проведения уже на первых этапах лечения строгого контроля фармакотерапии в сочетании с психологической поддержкой, направленной на повышение приверженности к лечению данной категории пациентов.

Литература

1. Застосування фторхінолонів для лікування туберкульозу легень. Методичні рекомендації, – Київ, Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України, 2000, – 16 с.

2. Компьютерная томография легких в диагностике туберкулеза органов дыхания / [П.И. Потейко, В.С. Крутько, О.С. Шевченко и др.] – Х: Вировец А.П. «Апостроф», – Харьков, 2011. – 162 с.

3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.– 1216 с.

4. Наказ МОЗ України №1091 від 21.12.2012 «Уніфікований клінічний Протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз»

5. Наказ МОЗ України від 15.02.2013 №126 «Клінічний протокол лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз протитуберкульозними препаратами II ряду, закупленими за кошти Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією»

6. Наказ МОЗ України від 16.08.2013 №731 «Зміни до Уніфікованого клінічного Протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз», затвердженого наказом МОЗ України від 21 грудня 2012 року № 1091.

7. Рукосуева О.В. Эффективность лечения больных с рецидивами туберкулёза лёгких / О.В.Рукосуева, И.А.Васильева, В.А.Пузанов, В.А. Козлов // Материалы научно-практической конференции молодых учёных, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулёзом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей», М. – 2009. – с. 77-78.

8. Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А.Г.Хоменко – М.: Медицина, 1996, – 496 с.

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Рябова О.А., Бакуменко* М.Г., Книженко* И.Б.,
Качанова* О.А., Прокопович* Е.Е.

Национальный фармацевтический университет, Харьков
*Харьковская городская студенческая больница, Харьков

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему. По данным ВОЗ ХОБЛ страдает от 8 до 22 % взрослых в возрасте 40 лет и старше. ХОБЛ занимает одно из ведущих мест среди причин смертности. По данным Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2011) предполагается, что к 2020 году эта патология с 12 места распространенных в мире заболеваний займет 5-е место, как причина смертности – с 6-го поднимется на 3-е, а по социально-экономическим затратам – займет 5 место [2, 14]. По данным ВОЗ от ХОБЛ умирают в 2 раза больше людей, чем от рака легких. Ежегодно во всем мире от данной патологии умирает около 10 миллионов человек.

ХОБЛ – распространенное заболевание, которое характеризуется стойким, обычно прогрессирующим, ограничением проходимости дыхательных путей и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на действие вредных частиц и газов. Тяжесть течения заболевания у отдельных пациентов обусловлена рецидивом и наличием сопутствующих заболеваний. Обострения ХОБЛ в значительной степени ускоряют прогрессирование заболевания, ухудшают переносимость физических нагрузок, качество жизни, ухудшают прогноз [2, 6, 14].

Этиологические факторы, вызывающие ХОБЛ, весьма многочисленны. Одним из главных факторов риска ХОБЛ является курение (в т.ч. пассивное). Показатели смертности от ХОБЛ среди курильщиков максимальны, у них быстрее развивается обструкция дыхательных путей и одышка. Однако случаи возникновения и прогрессирования ХОБЛ отмечаются и у некурящих лиц [17]. Другими факторами риска ХОБЛ является загрязнение воздушного бассейна отходами производства, продуктами сгорания различных видов топлива, выхлопными газами. Факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ХОБЛ – это низкий вес при рождении, пороки развития легких, частые респираторные инфекции в раннем возрасте и в детстве, низкий социально-экономический статус, наличие бронхиальной астмы и/или бронхиальной гиперреактивности, хронический бронхит, респираторные инфекции. К факторам риска ХОБЛ также относятся неблагоприятные условия профессиональной деятельности, погодные условия и климат (туман и повышенная влажность), инфекционные факторы. Существенную роль в возникновении ХОБЛ играет генетическая предрасположенность [2, 6, 9].

Диагноз ХОБЛ рассматривается как достоверный у пациентов старше 35 лет, у которых есть факторы риска (курение) и которые имеют затрудненное

дыхание, хронический кашель, регулярное выделение мокроты, частый бронхит в зимний период или аускультативные изменения (хрипы). Наличие обструкции воздухоносных путей должно быть подтверждено постбронходилатационною спирометрией. Обструкция воздухоносных путей определяется на основании уменьшения соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (где $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, $ФЖЕЛ$ – форсированная жизненная емкость легких) $< 0,7$ после приема бронходилататора. Если $ОФВ_1 > 80\%$ от должных, диагноз ХОБЛ может быть установлен при наличии симптомов поражения дыхательной системы, например, одышки или кашля [2,6,9].

Учитывая, что главной причиной ХОБЛ является курение, прекращение курения пациентами с ХОБЛ является одним из важнейших направлений в лечении данного заболевания. Прекращение курения замедляет уровень снижения $ОФВ_1$, что приводит к замедлению прогрессирования симптомов и повышению выживаемости. Проблема прекращения курения больными обусловлена содержанием в сигаретах психоактивного вещества стимулирующего действия – никотина. Никотин обладает наркотическими свойствами, вызывает привыкание, пристрастие и зависимость. Известно, что в одной сигарете содержится примерно 6-8 мг никотина. Никотин быстро всасывается через слизистые оболочки рта, пищевого канала, а также через легкие. Он быстро распространяется по системному кровотоку и может преодолевать гематоэнцефалический барьер. В среднем достаточно 7 секунд после вдыхания табачного дыма, чтобы никотин достиг головного мозга. Период полувыведения никотина из организма составляет около двух часов. У 90% курильщиков рано или поздно развивается никотиновая зависимость. Никотиновая зависимость – это состояние патологического влечения к табаку. Никотиновая зависимость вызвана способностью никотина связываться с ацетилхолинергическими рецепторами в головном мозге. Это приводит к выбросу адреналина, кратковременному повышению кровяного давления. Кроме того, никотин косвенно повышает выброс дофамина, что вызывает ощущение легкой эйфории, прилива бодрости [1, 3, 5, 7].

В Украине оказание помощи в прекращении курения осуществляется в соответствии со Стандартами первичной медицинской помощи при прекращении употребления табачных изделий, утвержденных приказом МЗ Украины № 601 от 3 августа 2012 г. Согласно стандартам медицинская помощь при прекращении употребления никотиновых изделий осуществляется комплексно с применением немедикаментозных методов и фармакотерапии. Современная фармакотерапия никотиновой зависимости включает никотинзаместительную (НЗТ) и неникотинзаместительную (не-НЗТ) терапию [5, 18].

Целью НЗТ является исключение или максимальное снижение проявлений симптомов отмены употребления никотина. НЗТ обязательно назначается тем пациентам, у которых высокая степень никотиновой зависимости [19]. Для лечения используются никотинсодержащие препараты. НЗТ состоит из двух компонентов: базовая терапия, которая назначается для постоянного приёма. Её цель – поддерживать концентрацию никотина в крови у пациента на привычном для него уровне первые 1–2 недели для того, чтобы исключить появление симптомов отмены. Затем уровень базовой терапии постепенно снижается до

полной её отмены. Дополнительный приём никотинсодержащих препаратов рекомендуется при наступлении или усилении симптомов отмены, а также при наступлении ситуации, привычно вызывающей у пациента желание курить. Для лечения используются никотинсодержащие препараты в различных формах: никотинсодержащая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотинсодержащие леденцы, никотинсодержащий назальный спрей, никотинсодержащий пластырь. Никотин, входящий в состав никотинсодержащих препаратов, всасывается в кровь, что позволяет избежать развития синдрома отмены у лиц, бросивших курить. Механизм действия никотинсодержащих препаратов очень похож на действие никотина на дофаминергические системы мозга. Однако, концентрация никотина в крови повышается более медленно, чем во время курения, и имеет более низкие значения и пролонгированное действие [19]. Среди никотинсодержащих препаратов на фармацевтическом рынке Украины широко представлен и хорошо зарекомендовал себя препарат Никоретте в виде жевательной резинки, трансдермального пластыря и ингалятора.

В последнее время широко применяется никотинсодержащая жевательная резинка «Никоретте». Во время жевания резинки Никоретте, происходит постепенное высвобождение никотина и его медленное всасывание. Причем, количество никотина, которое выделяется из резинки, зависит от интенсивности жевания. Системное действие никотина маловероятно из-за быстрого разрушения его при прохождении через печень. Начинают лечение с жевательной резинки Никоретте 2 мг, от 8-12 подушечек в день. При тяжелой зависимости или неэффективности применения дозы 2 мг, рекомендуется применение Никоретте 4 мг. Максимальная суточная доза – 24 жевательные резинки в день. При полном отказе от курения, рекомендовано применение подушечек Никоретте на протяжении 3 месяцев, далее следует постепенно уменьшать количество употребляемых подушечек, после того как их употребление снизится до 1-2 в сутки, возможна полная отмена препарата. При постепенном отказе от курения, необходимо жевать подушечки Никоретте сразу, как появляется желание закурить, таким образом, увеличиваются интервалы между выкуренными сигаретами, и уменьшается количество выкуренных за день сигарет. Если в течение 1,5 месяцев количество выкуриваемых сигарет не уменьшилось, тактику терапии следует изменить [1, 8].

Хорошо зарекомендовал себя трансдермальный пластырь Никоретте. Механизм действия трансдермального пластыря заключается в том, что основной объем никотина переходит с пластыря на кожу, откуда всасывается в кровь. Оставшаяся незначительная часть (около 5%) постепенно испаряется. Выводится никотин через печень, почки и легкие. Пластырь рекомендуют использовать на разных участках кожи (плеча или бедра), чтобы избежать возможного раздражения. Продолжительность курса лечения составляет около 3 мес. Если у пациента высокая никотиновая зависимость, то рекомендуется пластырь Никоретте 25 мг 1 раз сутки в течение первых 8 недель, затем пластырь 15 мг, продолжительность применения составляет 2 недели, на завершающем этапе назначают пластырь 10 мг на протяжении 2 недель. Если у пациента низкая никотиновая зависимость, то сначала назначают пластырь Никоретте 15 мг, про-

должительность применения 8 недель, а затем пластырь 10 мг на протяжении 4 недель [1, 8].

Ингалятор Никоретте является идеальным заменителем сигарет, в его состав входит мундштук и сменный картридж. В каждом картридже содержится примерно 10 мг никотина, один картридж заменяет примерно 4 сигареты и его можно курить в несколько приемов, каждый прием 15–20 минут. При выкуривании менее 20 сигарет в день рекомендуется использовать 5–6 картриджей в день, если более 20 сигарет, то количество картриджей можно увеличить, но не более 12 картриджей в день. Курс лечения составляет 3 мес. В течение этого периода дозу постепенно уменьшают. Максимальная продолжительность применения ингалятора составляет 6 мес. Главная особенность этого способа терапии состоит в том, что позволяет побороть не только физическую зависимость, но и психологическую [1, 8].

В качестве средств не-НЗТ рекомендован варениклин – агонист никотиновых рецепторов в церебральной ткани, а также антагонист никотина. В настоящее время препарат применяется во всем мире для лечения никотиновой зависимости. В странах Европы и в Украине он зарегистрирован под названием «Чампикс», производитель: Pfizer (Германия). Варениклин связывается с $\alpha_4\text{-}\beta_2$ -никотиновыми рецепторами нейронов, действует как частичный агонист – соединение, которое активно как агонист, с более низкой внутренней силой, чем никотин, а в присутствии никотина проявляет свое действие как антагонист [8, 16]. Чампикс связывается с никотиновыми рецепторами в головном мозге и, являясь частичным их агонистом, вызывает выброс небольшого количества допамина, меньшего, чем при активации никотином. При этом происходит снижение тяги к курению и смягчение синдрома отмены. Во время курения никотин не может связаться с никотиновым рецептором, т.к. рецептор заблокирован Чампикс. В результате выработки дофамина не происходит и наблюдается снижение удовольствия в момент курения. Перед назначением препарата необходимо определить день прекращения курения. Прием рекомендуют начать за 1–2 нед. до этой даты. В начале лечения проводится титрование дозы в течение 1 нед.: 1–3-й день – 0,5 мг 1 раз в сутки, 4–7-й день – 0,5 мг 2 раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг 2 раза в сутки. После титрования рекомендуемая доза – 1 мг 2 раза в сутки. Курс лечения составляет 12 нед [4, 5, 8, 10, 13].

Еще одним рекомендованным МЗ Украины препаратом не-НЗТ является препарат «Зибан», содержащий 150 мг бупропиона гидрохлорида [3, 5, 15]. Бупропиона гидрохлорид относится к группе антидепрессантов и является селективным ингибитором нейронального захвата катехоламинов (норадреналина и дофамина) с минимальным влиянием на захват индоламинов (серотонина) и отсутствием угнетения моноаминоксидазы. Данный препарат несодержащий никотин, действует непосредственно на механизм формирования никотиновой зависимости, влияет на дофаминергические и/или норадренергические проводящие пути, участвующие в формировании зависимости к никотину и синдрома отмены. Терапевтическое действие препарата начинается до того, как пациент прекращает курить. При его приеме значительно уменьшается желание курить. Зибан сдерживает и прибавление массы тела у пациентов после прекращения

курения. При назначении Зибана необходимо определить с пациентом день прекращения курения. Терапию начинают за 7-14 дней до выбранной даты прекращения курения. Начальная дозировка составляет 150 мг в день (1 таблетка) в течение первых 3-4 дней (утром), с 4-5-го дня дозировка увеличивается до 300 мг в день (2 таблетки утром, днем) с интервалом не менее 8 часов. Продолжительность курса терапии – 7-9 недель [5, 8].

Среди препаратов не-НЗТ широко известен цитизин – стимулятор Н-холинорецепторов, выпускаемый под названием «Табекс» («Sopharma», Болгария). Эффект препарата состоит в возбуждении ганглиев вегетативной нервной системы, возбуждении дыхания рефлекторным путем, выделении адреналина из медуллярной части надпочечников, повышении АД. Механизм действия цитизина близок к механизму действия никотина, но с намного меньшей токсичностью и большим терапевтическим эффектом. Цитизин конкурентно подавляет взаимодействие никотина с соответствующими рецепторами, что приводит к постепенному уменьшению и исчезновению никотиновой зависимости. Начальный курс лечения включает прием «Табекс» в течение 3 дней по 1 таб. 6 раз сутки через каждые 2 часа, при параллельном сокращении количества выкуриваемых сигарет. Далее при положительном результате прием продолжают по следующей схеме: с 4 по 12 день – по 1 таб. каждые 2,5 часа (5 таб. в сутки); с 13 по 16 день – по 1 таб. каждые 3 часа (4 таб. в сутки); с 17 по 20 день по 1 таб. каждые 5 часов (3 таб. в сутки); с 21 по 25 день – по 1 таб. каждые 6-8 часов (1-2 таб. в сутки). Окончательное прекращение курения должно произойти с 5-го дня от начала лечения. После завершения лечения пациенту следует проявить силу воли и не разрешать себе выкуривать ни одной сигареты [5, 11, 12].

Для лечения тревожных состояний, которые сопровождаются ощущением тревоги, беспокойства, напряжением, раздражительностью при синдроме отмены рекомендованы анксиолитики, среди которых буспирона гидрохлорид. Механизм действия буспирона окончательно не установлен, однако известно, что он отличается от механизма действия бензодиазепинов и других анксиолитических средств. Буспирон проявляет высокую родственность к пресинаптическим 5HT_{1A}-рецепторам и является частичным агонистом постсинаптических 5HT_{1A}-рецепторов ЦНС. В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях установлено наличие у буспирона свойств, характерных для анксиолитиков и антидепрессантов. В отличие от бензодиазепинов буспирон не проявляет противосудорожного и миорелаксирующего действия, не вызывает привыкания, а после завершения курса лечения не развиваются симптомы отмены. Действие буспирона развивается постепенно. Дозу буспирона определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от состояния заболевания. В начале терапии назначают по 5 мг буспирона гидрохлорида 2–3 раза в сутки. Для достижения максимального терапевтического эффекта суточную дозу постепенно повышают до 15–30 мг буспирона, распределенных на несколько отдельных доз [5,8].

Также для снижения симптомов отмены употребления никотина рекомендуют прием антидепрессантов: доксепина и флуоксетина. Доксепин относится к группе трициклических антидепрессантов. Антидепрессивное действие

сочетается с анксиолитическим и седативным действием. Доксепин тормозит обратный захват биогенных аминов (норэпинефрина и серотонина) в синаптических структурах. Также оказывает антигистаминное, холинолитическое и α_1 -адреноблокирующее действие. Не вызывает эйфории, психомоторного возбуждения. Доза Доксепина составляет 30–300 мг/сут. Дозу до 100 мг можно применять как однократно, так и разделенную. Дозы, превышающие 100 мг, следует применять в 3 приема. Максимальная разовая доза – 100 мг (применять перед сном) [5, 8].

Флуоксетин – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Препарат избирательно и обратимо тормозит обратный нейрональный захват серотонина. Незначительно влияет на захват норадреналина и допамина. Слабо действует на холинергические и H_1 -рецепторы. Способствует улучшению настроения, устраняет чувство страха и напряжения, дисфорию. Не обладает седативным эффектом и не кардиотоксичен. Начальная доза составляет 20 мг/сут 1 раз, утром; при необходимости еженедельно дозу увеличивают на 20 мг/сут. Максимальная суточная доза 80 мг в 2–3 приёма. Поддерживающая терапия – 20 мг/сут. Курс лечения 3–4 недели [5,8].

В целях повышения безопасности и эффективности всех фармакологических средств для лечения никотиновой зависимости дозы препаратов подбираются индивидуально, устанавливается график коррекции дозы и продолжительности терапии. Пациент должен находиться под наблюдением и каждые 1-2 недели консультироваться с врачом. Если отказ от курения не достигнут через 2 недели, необходимо вновь обсудить лечение и мотивации. Рекомендуют прекратить терапию, если курение осталось на том же уровне через 4 недели. Если предыдущая попытка с одним лекарственным средством оказалась неудачная, необходимо использовать комбинированную терапию [5].

Таким образом, на сегодняшний день имеется достаточный арсенал лекарственных средств для фармакотерапии никотиновой зависимости. Несмотря на то, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, прекращение курения может значительно замедлить прогрессирование бронхообструкции, уменьшить частоту и тяжесть обострений, предотвратить развитие осложнений и системных последствий, улучшить качество жизни больных.

Литература

1. Амиров Н.Б., Андреева Т.И. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, № 3. – С. 28а-33.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
3. Ермакович И.И. Профилактика и лечение никотиновой зависимости // Медицинская газета «Здоров'я України». – 2003, № 63. – С. 1604.
4. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости // Клиническая фармакология и терапия. – 2009, №18 (3). – С. 1–5.

5. Наказ МОЗ України № 601 від 03.08.2012 «Стандарти первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів».
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
7. Смирнов В.К., Ермолова О.И., Сперанская О.И. Актуальные вопросы терапии табачной зависимости // Наркология. – 2010, № 6. – С. 36–39.
8. Справочник «КОМПЕНДИУМ 2013 – лекарственные препараты» / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2013.
9. Татарский А.Р., Бабак С.Л., Кирюхин А.В., Баскаков А.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т. 6. – № 4.
10. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – № 3.
11. Etter J.F. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis / J.F. Etter // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166(15). – P.1553–1559.
12. Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M. Cytisine for smoking cessation: a research agenda // *Drug. Alcohol Depend.* – 2008. – Vol. 92(1–3). – P.3–8.
13. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Vareniclin // *Int. J Clin Pract.* 2006; 60: 571–576.
14. GOLD – The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at <http://www.goldcopd.com/>. Accessed April 22, 2010.
15. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 1. – P.31.
16. Lam S., Patel P.N. Varenicline: a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist approved for smoking cessation // *Cardiol. Rev.* – 2007. – Vol. 15(3). – P.154 – 161.
17. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, et al. COPD in Never Smokers: Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Chest*. Apr 2011;139(4):752-763.
18. NICE Guidance 10: Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities (2008).
19. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., T. Lancaster. Nicotine replacement therapy for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – № 1. – P.146.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ САРКОИДОЗА

Савохина М.В.,¹ Киреев И.В.,¹ Книженко И.Б.,² Лаптий И.В.,² Крамаренко В.И.²
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков¹
КУОЗ «Харьковская городская студенческая больница», г. Харьков²

Саркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением во многих органах активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и макрофагов и образованием в них эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранулем, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов [2, 4].

Первооткрывателями этого заболевания были дерматологи. Первый случай в виде поражения кожи наблюдал в 1869 г. и описал в 1877 г. Дж. Гатчинсон. Он дал название выявленной патологии по фамилии одной из пациенток – болезнь Мортимер. Первый шаг к выделению саркоидоза как самостоятельной нозологической формы сделал французский дерматолог Э.А. Бенье. В 1899 г. Ц. Бек дал первое полное клиническое и гистологическое описание заболевания, названного им «саркоидозом». Первым концепцию саркоидоза как системного заболевания выдвинул шведский дерматолог Й. Шауманн. Им же описан привычный и высокоспецифичный в понимании современных врачей симптом саркоидоза – двустороннее увеличение лимфатических узлов (ЛУ) корней легких. В 1934 г. на международном съезде дерматологов в г. Страсбурге заболевание получило название «болезнь Бенье – Бека – Шауманна», а в 1948 г. на конференции врачей в Вашингтоне принято современное название болезни – саркоидоз.

С 70-х годов прошлого столетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости саркоидозом и смертности больных.

Заболеваемость саркоидозом в разных странах мира варьирует от 0,125 до 24,0 новых случаев на 100 000 населения в год, распространенность – от 1 до 64 на 100 000 населения.

Заболеваемость в США составляет 35,5 на 100 000 в год для чёрных и 10,9 на 100 000 для белых. Максимальный уровень заболеваемости наблюдается в возрасте от 35 до 55 лет, лица в возрасте до 25 и старше 75 лет болеют редко. У мужчин пик заболеваемости отмечается в возрасте 30–35 лет, у женщин регистрируется два возрастных пика – 35–40 лет и приблизительно 55 лет. Практически во всех эпидемиологических исследованиях отмечено, что среди больных саркоидозом преобладают женщины (примерно 65%) [1].

Самая большая распространённость саркоидоза в мире отмечена в Швеции, Дании и среди темнокожих жителей США. В то же время саркоидоз редко встречается в Испании, Португалии, Индии, Саудовской Аравии и Южной Америке. Симптомы и тяжесть течения варьируют в зависимости от пола и расы: у афроамериканцев саркоидоз протекает тяжелее, чем у представителей европеоидной расы. Внелегочные проявления различны в разных популяциях: у афроамериканцев чаще отмечается хронический увеит, у жителей Северной Европы – болезненные поражения кожи, у японцев – поражения сердца и глаз. Среди курильщиков саркоидоз встречался достоверно реже, однако курильщи-

ки, страдавшие саркоидозом, имели более низкие значения функции внешнего дыхания, чаще встречались интерстициальные изменения. У злостных курильщиков диагноз ставится поздно, поскольку саркоидоз скрывали другие симптомы [7].

В Украине до настоящего времени не проводилось эпидемиологических исследований по саркоидозу.

Было проведено сравнительное изучение заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания в южном (АР Крым) и северном (Житомирская область) регионах Украины по данным обращаемости и результатам профилактического рентгенологического обследования в 2011 году. В АР Крым число новых случаев составило 21 (14 женщин и 7 мужчин, средний возраст – 50,3 года). Показатель заболеваемости – 1,08 на 100 000 взрослого населения. Показатель распространенности – 4,59 на 100 000. В Житомирской области саркоидоз органов дыхания впервые выявлен в 2011 году у 27 больных (17 женщин и 10 мужчин, средний возраст – 36,4 года). Показатель заболеваемости (2,62 на 100 000) превышал аналогичный в АР Крым в 2,4 раза. Показатель распространенности (7,86 на 100 000) был выше, чем в АР Крым, в 1,7 раза.

В целом по Украине заболеваемость саркоидозом органов дыхания составляет в среднем от 1,1 до 2,6 на 100 000 взрослого населения, а распространенность – от 4,6 до 7,9 на 100 000, что соответствует уровню южноевропейских стран. Если учесть, что взрослое население страны составляет около 38 млн. человек, то можно предположить, что ежегодно в Украине регистрируется около 700 новых случаев саркоидоза, а общее количество больных с активным саркоидозом составляет около 2500 тыс.

Необходимо отметить, что последняя цифра отражает распространенность только зарегистрированных случаев саркоидоза. Это пациенты, обратившиеся за медицинской помощью или выявленные при профилактическом рентгенологическом обследовании. Случаи бессимптомного течения болезни со спонтанным излечением остаются вне поля зрения врачей [1].

Заболеваемость саркоидозом в г. Харькове в 2010 году составила 7 на 100 000 населения, а распространенность – 20 на 100 000 населения. Среди болеющих преобладают женщины – 64 %. Возраст – от 22 до 70 лет, большинство (94 %) – до 50 лет [3].

Зарубежные авторы отмечали, что летальность от нелеченного саркоидоза составляет не более чем 5–8%. В США смертность от саркоидоза составляет 0,16–0,25 на 100 тыс. взрослого населения [5].

Причины развития саркоидоза до сих пор остаются не известными, несмотря на возможности современной медицины. Гранулематозное воспаление в легких может возникать по многим причинам, среди которых – присутствие некоего специфического антигена, индуцирующего гранулематозный ответ.

Первое международное соглашение по саркоидозу, которое было опубликовано в 1999 г. [11], сохраняет свою актуальность и в настоящее время.

Современные методы диагностики позволяют с достаточно высокой точностью установить диагноз. Однако лечение этого заболевания – предмет постоянных дискуссий, итогом которых является одно общее резюме: если мы не

знаем причины болезни, не способны на нее повлиять, то лечение должно быть направлено на предупреждение или контроль над повреждением органов, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. При назначении лечения необходимо взвесить ожидаемую пользу с возможными нежелательными явлениями и отдаленными последствиями.

Ведение больных саркоидозом, как правило, происходит при участии врача-пульмонолога, а при внелегочных проявлениях требует мультидисциплинарного подхода. Пациент нуждается в консультации офтальмолога при поражении глаз, кардиолога – при поражении сердца, невролога – при вовлечении нервной системы, нефролога – при поражении почек и т. д.

Выбор лечения определяется локализацией процесса, степенью тяжести воспаления и наличием внелегочных поражений.

В большинстве случаев впервые обнаруженного саркоидоза органов дыхания нужно соблюдать выжидательную тактику с проведением повторного клинического, рентгенологического, функционального и лабораторных исследований каждые 3 месяца. На сегодняшний день международные эксперты по саркоидозу признают, что значительная часть больных саркоидозом не нуждается в лечении, тогда как есть пациенты, безусловно требующие терапии [8].

При оценке эффективности лечения важно верно выбрать параметры, на которые мы будем опираться при оценке активности процесса и прогнозировании вероятных обострений и рецидивов. В качестве объективных критериев оценки используют ухудшение лучевой картины и функции дыхания (форсированная жизненная емкость легких и диффузионная способность по окиси углерода), усиление одышки и увеличение потребности в системной терапии.

В качестве современных и надежных критериев активности процесса и эффективности терапии предлагается оценивать уровень растворимого рецептора интерлейкина (ИЛ) -2 сыворотки крови и результат позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). В недавно опубликованном исследовании была показана возможность мониторинга больных саркоидозом путем оценки уровня растворимого рецептора ИЛ-2 и ПЭТ ФДГ. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих положений, но их результаты могут иметь большую клиническую и финансовую значимость. ПЭТ ФДГ – дорогое исследование, но разумное применение этого метода позволит клиницистам ограничить применение других более дорогих или более потенциально опасных режимов терапии [13]. Более того, постоянно повышенный уровень растворимого рецептора ИЛ-2 и изменения на ПЭТ ФДГ подтверждают предположение о том, что многие обострения саркоидоза в реальности являются проявлением хронически текущего саркоидоза, который отчасти подавляется иммуносупрессивной терапией, и реальная ремиссия болезни не достигается [9].

При постоянном стабильном бессимптомном течении, стадия I (паренхима легких не изменена), при компенсированном состоянии пациента без прогрессирования процесса, при тщательном квалифицированном наблюдении можно оставить больного без лечения, или назначить препараты с минимальными побочными эффектами (например, витамин E).

Витамин Е (альфа-токоферола ацетат) является природным антиоксидантным средством и участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма. Особенно ценным при лечении саркоидоза органов дыхания является его свойство нормализовать процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, нарушения которых при активном саркоидозе приводят к повреждению мембран клеток и развитию пневмофиброза. Противопоказания к лечению витамином Е не описаны.

Витамин Е назначается перорально, ежедневно, в дозе 100–200 мг/кг в сутки в один или два приема. Длительность курса терапии составляет 32–40 недель [6].

Только прогрессирующего заболевания или внелегочные поражения жизненно важных органов, является показанием к гормональной или цитостатической терапии.

Абсолютным показанием к началу системного лечения саркоидоза является: прогрессирующее гистологически верифицированное саркоидоза легких (нарастание клинических симптомов, увеличение поражения паренхимы легких при рентгенографии, снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких); поражение сердца (нарушение ритма или проводимости); неврологические поражения; поражение глаз (увеит, сухой кератоконъюнктивит и др.); постоянная гиперкальциемия [8,12].

В 2013 г. Международная ассоциация по саркоидозу и легочным гранулематозам (WASOG) разработала согласительные рекомендации по лечению саркоидоза [8].

Глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратами первой линии для больных саркоидозом, которым лечение показано. Оральные ГКС у большинства больных уменьшают системное воспаление, тем самым замедляют, прекращают и даже предупреждают повреждение органа. ГКС могут быть назначены в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Рекомендуемая суточная доза варьируется от 3 до 40 мг/сут (и только при пульс-терапии по 1000 мг разово) со снижением в течение не менее 9–12 мес. Последствиями применения ГКС могут быть сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома. При длительном применении ГКС рекомендуется выявлять и лечить остеопороз, проходить осмотр у офтальмолога. Также требуется контролировать АД, массу тела, глюкозу крови, плотность костей.

Препаратом выбора является преднизолон. В большинстве случаев, начальная доза преднизолона составляет 0,3–0,5 мг/кг (20–40 мг) в сутки *per os*, ежедневно, в течение 1–3 месяцев, с разделением дозы на две части (в 8.00–9.00 часов – 2/3 дозы, а в 12.00–13.00 часов – 1/3 суточной дозы). Такой режим дозирования ГКС максимально приближен к естественным колебаниям секреции ГКС. Прием преднизолона рекомендован непосредственно после или во время приема пищи.

При достижении положительного эффекта проводится снижение дозы преднизолона на 5 мг в месяц до поддерживающей дозы 5–15 мг в сутки еще 6–9 месяцев, до их полной отмены. [2, 3, 6, 7, 8, 12].

Наряду с преднизолоном возможно использование его производного: метилпреднизолон в дозах эквивалентных преднизолону. Метилпреднизолон назначают по 4–32 мг в сутки 3–24 месяца. Дозу снижают на 4 мг каждый месяц, поддерживающая терапия – до 8 мг в сутки. [3, 12].

Возможно использование интермиттирующей схемы – метилпреднизолон назначают по 4–8 мг/сутки в утренние часы, через день, не увеличивая дозу.

Отчетливо установлена более высокая эффективность и хорошая переносимость метилпреднизолон по сравнению с другими ГКС. Эффективность лечения: полный эффект (выраженное рассасывание изменений в легких, уменьшение количества и размеров ВГЛУ и бронхопупмональных ЛУ) получен у 53 % больных [3].

Ингаляционные ГКС могут быть полезны при доказанной гиперреактивности бронхов и кашлевом синдроме [8, 12].

В исследовании Thorax 2008 – 77 пациентов со стабильным течением саркоидоза органов дыхания получали ингаляционно флутиказон пропионат в течение 6 месяцев. Сорок четыре из этих пациентов, в начале исследования, принимали оральные ГКС. Другая группа пациентов получала в течение трех месяцев оральные ГКС с последующим переходом на ингаляционный будесонид на 15 месяцев. Исследования не показали значительное преимущество терапии с ингаляционными ГКС [12].

Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты. Алендронат – ингибитор костной резорбции при остеопорозе – регулирует фосфорно-кальциевый обмен. Назначают алендронат в дозе 70 мг внутрь 1 раз в неделю, 1 р./сутки, не разжевывая, натощак, желательно за 2 часа (но не менее чем за 30 минут) до первого приема пищи или через 2 часа после еды [12].

В 2013 г. эксперты WASOG разработали рекомендации по применению метотрексата при саркоидозе. [10].

Согласно рекомендациям метотрексат при лечении саркоидоза рассматривается либо как препарат второй линии (при рефрактерности к стероидам; при побочных реакциях, вызванных стероидами; как средство снижения дозы стероида), либо как препарат первой линии в качестве моно- или комбинированной со стероидами терапии.

Особенно часто метотрексат рекомендуется при нейросаркоидозе. При саркоидозе метотрексат принимают внутрь в дозе 2,5–15 мг 1 р./нед. При нейросаркоидозе и саркоидозе сердца и глаз дозы могут составлять до 25 мг 1 р./нед. Подкожное введение может быть предложено в случаях непереносимости или неадекватного ответа. Препарат обладает токсичностью в отношении печени и системы крови, способен вызывать фиброз легких. Выводится преимущественно с мочой. Каждые 1–3 мес. нужно проводить общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек. Коррекция дозы или переход на другой препарат требуется при почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови >1,5; клубочковая фильтрация <50 мл/мин). Для снижения токсичности назначают внутрь фолиевую кислоту в дозе 5 мг 1 р./нед. через 24 ч после приема метотрексата либо ежедневно 1 мг.

Азатиоприн столь же эффективен, как метотрексат, при лечении саркоидоза. Его применяют при таких противопоказаниях к лечению метотрексатом, как почечная или печеночная дисфункция. Препарат назначают в дозе 50–200 мг/сут.

Лефлуноמיד – цитотоксический агент, применяемый в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом для лечения ревматоидного артрита. При саркоидозе показаниями для его назначения служат поражения глаз и легких. Рекомендуемые дозы – 10–20 мг/сут. Вероятны реакции со стороны системы крови и гепатотоксичность. Хотя опыт применения этого препарата ограничен, он может быть альтернативой для пациентов с непереносимостью метотрексата.

Циклофосфамид ввиду его высокой токсичности обычно оставляют в резерве для больных с тяжелым саркоидозом, рефрактерным к метотрексату и азатиоприну. В отдельных наблюдениях показано, что циклофосфамид эффективен при тяжелом нейросаркоидозе, устойчивом к другим видам лечения, включая в/в введение ГКС и терапию препаратами, подавляющими активность фактора некроза опухолей (анти-ФНО).

Инфликсимаб. Ингибитор ФНО- α , инфузионный инфликсимаб одобрен для применения. Он уменьшает симптомы саркоидоза у больных с рефрактерностью к другим видам лечения. Рекомендуют 3–5 мг/кг изначально через 2 нед., затем каждые 4–8 нед. При лечении инфликсимабом больных саркоидозом прекращение приема препарата с очень высокой вероятностью приводит к рецидиву.

Адалимумаб. Ингибитор ФНО адалимумаб (подкожные инъекции) уменьшает проявления саркоидоза. Рекомендованные дозы – 40–80 мг каждые 1–2 нед. Адалимумаб можно назначать больным, успешно леченным инфликсимабом, у которых сформировались антитела. До начала применения адалимумаба рекомендуется постановка кожной туберкулиновой пробы, в случае наличия признаков активной инфекции его не применяют.

Пентоксифиллин. Препарат был зарегистрирован для лечения перемежающейся хромоты, а при саркоидозе в дозировке 1200–2000 мг/сут он может быть использован для снижения дозы ГКС.

Особенности терапии саркоидоза легких.

Подход к лечению больных саркоидозом легких зависит от наличия симптомов заболевания и тяжести их проявлений и функциональных нарушений. Бессимптомные больные с лучевыми стадиями саркоидоза 0 или I не требуют лечения. Зарубежные эксперты отмечают, что нет достаточных оснований применять ГКС больным с саркоидозом II–IV стадии без одышки. Если у больных функция внешнего дыхания нормальна или незначительно снижена, то они могут оставаться под наблюдением. Состояние около 70% этих пациентов остается стабильным или наблюдается спонтанное улучшение. Больным саркоидозом со стадиями 0 и I с одышкой рекомендуется проводить ЭхоКГ для установления причин одышки, в т. ч. кардиальных. Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения позволяет выявить изменения паренхимы легких, не видимые на рентгенограмме органов грудной клетки. Если не доказано наличие застойной сердечной недостаточности или легочной гипертензии, следует рассмотреть применение ГКС.

ГКС остаются препаратами первого выбора при признаках поражения паренхимы легких с дыхательной недостаточностью. Начальной дозой является 20–40 мг преднизолона или ее эквивалент. Получающий ГКС пациент должен быть под контролем врача каждые 1–3 мес. В зависимости от состояния больного на этих визитах доза может быть снижена. Спустя 3–6 мес. доза ГКС должна быть снижена до физиологического уровня – например, преднизолона до 10 мг/сут или менее. Если такое снижение недостаточно для эффективного контроля или развились токсические реакции от применения ГКС, следует рассмотреть дополнительное лечение стероид-замещающими препаратами, такими как метотрексат или азатиоприн. Оба эти препарата применяют до 6 мес. для оценки их эффективности, которая обычно высока (2/3 пациентов). Имеются определенные обоснования для сочетания 2-х цитостатиков. Лефлуноמיד также может быть использован в сочетании с метотрексатом. Если в ответ на применение преднизолона в сочетании с цитотоксическими агентами эффект не получен, то клиницист должен оценить, является ли фаза поражения легких обратимой (гранулема или фиброз).

Кроме того, клиницист должен иметь в виду наличие легочной гипертензии как причины одышки. Имеются также и внелегочные причины одышки, такие как анемия, сердечная недостаточность, ожирение, другие системные заболевания и синдром усталости. Тест с 6-минутной ходьбой или кардиопульмональный тест с нагрузкой могут помочь в идентификации того, что именно происходит во время нагрузки. Необходимо определять больных, которым показана кислородная поддержка. Все эти препараты эффективны в лечении воспалительных процессов в легких, но не приводят к обратному развитию фиброза. Эффект обычно виден в течение 3–6 мес. от момента назначения одного из препаратов.

Литература

1. Гаврисюк В. К., Меренкова Е. А., Шадрина О. В., Беренда Е. А., Ячник А. И., ВКуц. В., Ульченко И. Г., Хвэлось С. И. «Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году» ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины».
2. Наказ МОЗ України №626 від 08.10.2007 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на саркоїдоз»
3. Потейко П.И. Саркоидоз органов грудной клетки в Харьковской области // «Болезни и антибиотики» – 2011. – №1 (04). – С. 88-91
4. Саркоидоз: Монография / Под ред. А.А. Визеля. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 416 с.
5. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Под ред. А.Г. Чучалина, научные редакторы: А.А. Визель, Н.Б. Амиров. – Казань: 2010. – с. 58.
6. Фещенко Ю. І., Л. М. Процик, Ю. О. Чередник «Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми» // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – №3. – С. 5-10.
7. ATS/ERS/WASOG STATEMENT ON SARCOIDOSIS // Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases, 1999. – Vol. 16. – P.149-173.

8. Baughman R. P, Drent M., Judson M., Maier L., Moller D., Rossman M., Stern B. Sarcoidosis treatment guidelines // <http://www.sarcoidosisprotocol.org> 06.02.2014.
9. Baughman R.P., Judson M.A. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43 (2). P. 337–339.
10. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013. Vol. 19 (5). P. 545–561.
11. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis // *Amer. J. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160 (2). P. 736–755.
12. Thorax 2008. A.U. Wells and N. Hirani «Interstitial lung disease guideline:»
13. Vorselaars A.D.M., Verwoerd A., van Moorsel C.H.M. et al. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43 (2). P. 602–609.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Самура Б.Б., Волкова Е.Н., Самура Т.А., Литвинова Е.Е.
Запорожский государственный медицинский университет
Запорожская областная клиническая больница

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы после назначения цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующим фактором в лечении онкогематологических заболеваний. Побочные эффекты химиотерапии включают снижения качества жизни, гипотензию, гипертензию, аритмии, нарушения проведения, перикардит, тромбоэмболические осложнения, сердечную недостаточность, смерть.

Вопрос о механизме кардиотоксичного и ангиотоксичного действия цитостатиков остается открытым. В литературе высказывались мнения о различных механизмах кардиотоксичности, включая повреждение клеток, связанное с влиянием образующихся свободных радикалов на транспортные цепи электронов в митохондриях, связывание с ДНК, активацию сигнальных путей, ингибирование топоизомеразы II и апоптоза, выброс провоспалительных цитокинов [5].

Образование свободных радикалов на фоне уменьшения содержания антиоксидантов приводит к нарастанию оксидативного стресса, что может являться непосредственной причиной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [14]. Причиной доксорубин-индуцированной кардиомиопатии могут быть повреждение митохондрий [15], уменьшение активности Na^+K^+ -аденозинтрифосфатазы, связывание доксорубина с ДНК [6], ингибирование коэзима Q_{10} [9], связывание доксорубина с двухвалентными катионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) [11], нарушение регуляции миокардиального ФНО- α [10]. Например, увеличение потока кальция и ингибирование функции саркоплазматического ретикулума может быть причиной кардиотоксичности доксорубина [12]. Результатом увеличения чувствительности кальций-зависимых каналов внутренней мембраны митохондрий к кальцию является увеличение проницаемости внутренней мембраны, что приводит к снижению мембранного потенциала и высвобождению из депо ионов кальция [3]. Показано повреждение β -адренергических рецепторов в обоих желудочках при хронической сердечной недостаточности, индуцированной доксорубином. Высказываются гипотезы и о пострецепторных нарушениях, включая повреждение связанных с гуаниновыми нуклеотидами протеинов или каталитического центра аденилатциклазы [8]. Обнаруженные антиген-презентирующие клетки в миокарде дают основания предполагать связь кардиотоксичности и ангиотоксичности антрациклинов с индукцией иммунных реакций [2]. Также обсуждается влияние цитотоксических агентов на некоторые фосфолипиды, особенно кардиолипид [7].

Циклофосфамид в комбинации с бусульфаном влияют на крупные и мелкие артерии за счет различных механизмов. После лечения циклофосфамидом и бусульфаном снижалось артериальное давление вследствие увеличения эндоте-

лий-зависимой релаксации, увеличения экспрессии eNOS и ремоделирования сосудистой стенки [16].

Так как сосудистые нарушения, включающие повреждение эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, могут возникать задолго до клинической манифестации токсичности, сложно установить причинно-следственную связь между химиотерапией и кардиоваскулярными побочными эффектами.

Риск кардиотоксичности и ангиотоксичности увеличивают некоторые факторы, которые включают степень экспозиции препарата, возраст, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, комбинированная терапия, предшествующая лучевая терапия или химиотерапия. Принципиальным является выявление признаков кардиоваскулярной токсичности до развития клинических проявлений повреждения миокарда и сосудов. Остается невыясненной роль маркеров в выявлении группы риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ранняя диагностика и определение прогностических факторов кардиоваскулярной токсичности, развивающихся после полихимиотерапии онкогематологических заболеваний, является важной и до конца не разрешенной задачей.

Мониторирование артериального давления (АД) широко применяется в клинической практике, он позволяет изучать средние показатели АД в дневное и ночное время, суточный профиль АД, вариабельность АД, индексы времени гипер- и гипотонии [17], а также оценивать эффективность проводимой терапии. Несмотря на сравнительно широкое использование суточного мониторинга АД при артериальной гипертензии, имеются лишь единичные работы [1, 18] по мониторингованию АД при сердечной недостаточности и практически отсутствуют сообщения о суточном профиле АД у больных онкогематологическими заболеваниями при проведении полихимиотерапии с включением цитостатических препаратов и глюкокортикоидов. Изучение суточной кривой АД у этой группы больных представляет интерес в связи с имеющимися сведениями о развитии недиагностируемых колебаний АД с потенциальным риском возникновения осложнений со стороны жизненно важных органов [4, 13, 19].

Цель исследования состояла в изучении особенностей суточного профиля АД у больных множественной миеломой после курса полихимиотерапии и корреляционном анализе показателей суточного профиля АД и систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включили 54 пациента с множественной миеломой. Когорта исследования включала 25 мужчин и 29 женщин со средним возрастом $59,0 \pm 8,2$ лет (колебания в пределах 41-81 лет). Пациенты после подтверждения диагноза получали курсы полихимиотерапии по программам СТД (циклофосфамид, талидомид, дексаметазон), VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон), VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), СР (циклофосфамид, преднизолон), МР (мелфалан, преднизолон). Все исследуемые дали письменное согласие до включения их в исследование.

В первые сутки после курса полихимиотерапии проводилось мониторирование АД с помощью комплекса суточного мониторирования ЭКГ и АД «Кардиосенс АД» (Украина). Мониторирование начиналось в 9-10 ч утра и продолжалось 24 ч. Регистрация АД осуществлялась по общепринятой методи-

ке [17]. Анализ результатов мониторингования производился при наличии не менее 85% достоверных измерений. Анализировали следующие показатели: средние показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за сутки, день и ночь; индекс времени дневной систолической и диастолической гипертензии (ИВСАДд и ИВДАДд) – процент измерений АД, превышающих 140 и 90 мм рт.ст. в период бодрствования; индекс времени ночной гипертензии (ИВСАДн и ИВДАДн) – процент измерений АД выше 120 и 80 мм рт.ст. в период сна; индекс времени гипотензии САД и ДАД в дневное и ночное время, учитывались измерения, при которых САД было меньше 110 мм рт.ст. в дневное время и 105 мм рт.ст. в ночное время, ДАД – менее 65 и 60 мм рт.ст. соответственно; вариабельность АД (ВСАДд и ВДАДд, ВСАДн и ВДАДн) – стандартное отклонение средней величины АД. Верхними границами нормы ВСАДд считали 15,7 мм рт.ст., ВДАДд – 13,1 мм рт.ст., ВСАДн – 15,0 мм рт.ст., ВДАДн – 12,7 мм рт.ст. Вариабельность АД считалась повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений. Рассчитывали также суточный индекс (СИ). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Excel.

Результаты и обсуждение. Показатели суточного мониторингования АД у больных множественной миеломой после курса полихимиотерапии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели суточного мониторингования АД у больных множественной миеломой после курса полихимиотерапии

Показатель	Контрольная группа (n = 11)	Исследуемая группа (n = 54)	
		До химиотерапии	После химиотерапии
Сутки			
САД, мм рт.ст.	118,26±2,12	127,20±20,31	133,58±24,63
ДАД, мм рт.ст.	72,12±1,88	79,82±16,75	75,73±20,60
ВСАД, мм рт.ст.	11,18±0,35	13,64±4,75	15,15±6,66
ВДАД, мм рт.ст.	9,12±0,44	9,92±4,69	12,00±6,50
День			
САД, мм рт.ст.	124±3,12	130,62±20,66	135,95±23,50
ДАД, мм рт.ст.	72,8±2,25	79,96±11,46	83,05±13,82
ВСАД, мм рт.ст.	12,44±0,25	13,45±6,19	14,43±7,08
ВДАД, мм рт.ст.	10,98±0,85	8,54±4,23	10,22±8,23
Ночь			
САД, мм рт.ст.	111,23±3,11	125,04±18,45	130,3±23,85
ДАД, мм рт.ст.	64,85±2,12	76,37±11,12	77,38±12,06
ВСАД, мм рт.ст.	12,12±0,21	12,55±4,13	12,06±4,65
ВДАД, мм рт.ст.	9,31±0,81	9,63±5,05	11,87±7,19

При анализе данных суточного мониторирования АД обращало на себя внимание отсутствие гипертонии у большинства больных с указанием на нее в анамнезе (средние показатели САДсут $130,62 \pm 20,66$ мм рт.ст., ДАДсут $79,96 \pm 11,46$ мм рт.ст.). Отмечено абсолютное преобладание монофазной (59%) суточной кривой с СИ менее 11% – «non-dipper». Остальные 22% больных относились к группе «dipper» (12%) и «night-peaker» (29%).

Средние показатели САД и ДАД в группе больных множественной миеломой, получивших химиотерапию свидетельствуют о недостаточном снижении АД в ночное время. Обращает на себя внимание существенно большая частота нарушений циркадного ритма в исследуемых подгруппах больных по сравнению как с общей популяцией, так и с популяцией пациентов с неосложненной эссенциальной гипертонией, в которых нарушения циркадного ритма регистрируются с частотой 15-30% [4, 13].

Возможно, монотонная суточная кривая АД является компенсаторно-приспособительной реакцией для защиты жизненно важных органов, в первую очередь миокарда, головного мозга и почек.

Литература

1. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Ощепкова Е.В., Розанова А.Н., Варакин Ю.А. и др. // Тер. арх. – 1994. – N 8. – С. 70-73.
2. Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells / Sinha B.K., Katki A.G., Batist G. et al. // Biochem. Pharmacol. – 1987. – Vol. 36. – P. 793-796.
3. Alexander J. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology / Alexander J., Dainlak N., Berger H.J. // N. Engl. J. Med. 1979. – Vol. 300. – P. 430–435.
4. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study / Maniccia G., Sega R., Bravi C. et al. // J. Hypertens. 1995. – N 13. – P. 1377-1390.
5. Cardiac changes with cyclophosphamide / Steinherz L.J., Steinherz P.G., Mangiacasale D. et al. // Med. Pediatr. Oncol. – 1981. – Vol. 9. – P. 417–422.
6. Demonstration that adriamycin cardiotoxicity is mediated by vasoactive amines / Bristow M.R., Billingham M.E., Minobe W.A. et al. // J. Mol. Cell Cardiol. – 1979. – Vol. 2. – P. 10.
7. Ganz W.I. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy / Ganz W.I., Sridhar K.S. // Oncology. – 1996. – Vol. 53. – P. 461–470.
8. Horino N. Elevation of lipid peroxide in children treated with a combination of chemotherapeutic agents including doxorubicin / Horino N., Kobayashi Y., Usui T. // Acta Paediatr. Scand. – 1983. – Vol. 72(4). – P. 549–551.
9. Inducible nitric oxide synthase inhibition in cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in rats / Oter S., Korkmaz A., Oztas E. et al. // Urol. Res. – 2004. – Vol. 32. – P. 185–189.
10. Kishi T. Prevention by coenzyme Q10 of the inhibition of adriamycin of coenzyme Q10 enzymes / Kishi T., Folkers K. // Cancer Treat. Rep. – 1976. Vol. 60. – P. 223–228.
11. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukaemia in childhood / Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D. et al. // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 808.

12. Praga C. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment / Praga C., Trave F., Petroccione A. // In: Nimmo W.S., Tucker G.T., eds, Clinical measurement in drug evaluation. – London: Wolfe Publishing Ltd. – 1991. – P. 131–142.
13. Prognostic value of 24-hour pressure variability / Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. // J. Hypertens. – 1993. – N 11. – P. 1133-1137.
14. Rosen G.M. Spin trapping biologically generated free radicals: correlating formation with cellular injury / Rosen G.M., Halpern H.J. // Methods Enzymol. – 1990. – Vol. 18. – P. 611-621.
15. Tichelli A. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation / Tichelli A., Bhatia S., Socie G. // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 142. – P. 11–26.
16. Yaris N. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity / Yaris N., Ceviz N., Coskun T. // J. Exl. Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 21. – P. 165–170.
17. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: Медицина, 1997. С. 32.
18. Терещенко С.Н. Клинико-патогенетические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции: Автореф. дис.... д-ра мед.наук. М., 1998;. – 47 с.
19. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Демидова И.В., Моисеев В.С. Изменение суточного профиля артериального давления у больных с застойной сердечной недостаточностью при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом // Тер. арх. – 1997. – N 12. – С. 40-43.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Самура Б.Б., Салионова В.И.

Запорожский государственный медицинский университет
Запорожская областная клиническая больница

Основными направлениями в гематологии являются диагностика и лечение злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, анемий и нарушений в системе свертывания крови.

Среди заболеваний крови и кроветворных органов преобладают анемии, диагностика и лечение которых преимущественно осуществляется на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Диагностика наиболее часто встречающихся анемий, в том числе железодефицитной анемии, анемии хронического заболевания, постгеморрагической анемии, витамин В12-дефицитной анемии, фолиеводефицитной анемии, не требуют больших материальных затрат, лечение осуществляется относительно дешевыми, но эффективными лекарственными препаратами. Основой эффективного лечения является правильно установленный диагноз, что требует знаний у врачей всех специальностей, особенно семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, гинекологов, хирургов, травматологов.

Нужно отметить, что железодефицитная анемия и анемия хронического заболевания могут быть диагностированы, пролечены врачами всех специальностей. Консультация гематолога необходима только в сложных диагностических случаях. Нужно отметить, что в настоящее время встречается большое количество неоправданных консультаций гематолога в связи с недостаточным уровнем знаний по диагностике и лечению анемий. Это, безусловно, увеличивает стоимость лечения, что особенно актуально в условиях экономического кризиса и перехода на страховую медицину.

В структуре злокачественных заболеваний преобладают лимфопролиферативные заболевания и лейкомии, несколько меньший сегмент занимают хронические миелолиферативные заболевания. Среди наследственных коагулопатий основное место занимают гемофилия А и В, болезнь Виллебранда. Все пациенты с этими заболеваниями должны наблюдаться в гематологическом кабинете, при необходимости оказания специализированной помощи госпитализироваться в гематологические отделения и центры III и IV уровня оказания медицинской помощи.

Учитывая высокие показатели заболеваемости с учетом высокой стоимости диагностики и лечения гемобластозы являются социально значимыми заболеваниями, требующими дорогостоящих видов лечения и дополнительных источников финансирования, в том числе и из государственного бюджета [1].

Диагностика и лечение больных онкогематологическими заболеваниями на современном уровне требуют не только адекватное финансирование но комплекс лабораторий для диагностики гемобластозов (цитоморфологии, иммуногистохимии, цитогенетики др.), амбулаторную службу с разви-

той сетью межрайонных консультативных кабинетов, гематологические отделения с палатами асептического содержания больных, обеспеченность препаратами компонентов крови, возможность выделения стволовых клеток из периферической крови и костного мозга. Важным является сохранение квалифицированных кадров, повышение профессионального уровня врачей и медсестер, внедрение эффективных международных и отечественных протоколов лечения гемобластозов.

Согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным по специальности «гематология» (приказ МОЗ Украины № 647 от 30.06.2010) лечение больным с острыми и хроническими лейкозами, лимфомами, анемиями проводится в гематологических отделениях и кабинетах. Всем больным при необходимости проводятся лабораторные и инструментальные обследования, биопсия лимфоузла, аспирация и биопсия костного мозга.

Важным направлением работы является формирование регистра больных гематологическими заболеваниями, что позволит оптимизировать бюджетное финансирование. Создание регистра больных с заболеваниями крови позволит обеспечить контроль за лечением пациентов, получающих дорогостоящее лечение препаратами и оценить их эффективность.

Эффективное лечение гемобластозов на современном уровне невозможно обеспечить без высокотехнологичных методов обследования. К ним относятся: морфологические, иммуногистохимические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, позволяющие определить вариант заболевания, факторы риска, прогноз и назначить соответствующую им терапевтическую тактику [3, 4].

В настоящее время назрела необходимость создания комплекса референтных лабораторий централизованной диагностики гемобластозов. Несмотря на большие финансовые затраты это является основой для улучшения качества, результатов лечения и рационального использования дорогостоящих медикаментов.

Высокая заболеваемость населения болезнями системы крови, а также необходимость широкого внедрения в практику работы гематологической службы современных технологий диагностики и лечения требуют дальнейшего совершенствования организации оказания специализированной медицинской помощи больным с наследственными коагулопатиями, гемобластомами и анемиями.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

- организация и внедрение современной системы диагностики и лечения больных с заболеваниями крови;
- укрепление материально-технической базы учреждений здравоохранения, оказывающих специализированную медицинскую помощь больным с заболеваниями крови;
- организация областных гематологических центров с лечебно-диагностическим отделением, дневным стационаром, консультативным центром с сетью межрайонных консультативных кабинетов, организационно-методическим отделом с регистром заболеваний крови, лабораторией;

- создание на базе гематологических стационаров отделений пересадки костного мозга;
- повышение профессиональной подготовки кадрового состава гематологической службы;
- подготовка кадрового состава врачей и медицинских сестер гематологических отделений, использования современных высокотехнологичных методов диагностики и внедрение в практику международных протоколов лечения.

Необходимо отметить, что служба крови даже после выделения достаточного количества средств не может быть эффективной без оценки ее работы с помощью комплекса показателей, которые должны отвечать ряду требований, а именно: показатели должны качественно оценивать результаты лечения с учетом заболевания, возрастных групп. Так, для острых лейкозиев важными являются оценка частоты ремиссии, ранней летальности, смертности в ремиссии, общей и безрецидивной выживаемости. Для хронических лейкозиев в связи с изначально лучшим прогнозом более важным является оценка трёх-, пятилетней общей выживаемости.

Приведённые выше показатели используются при оценке результатов клинических исследований, но не приняты в официальной статистической отчетности [2]. Принципиальным является определение допустимого для современной гематологии интервала для каждого показателя и для каждой нозологии. Установленные величины должны выступить в качестве основы при оценке деятельности гематологической службы.

Некоторые косвенные данные могут помочь высветить серьёзные проблемы в нашей медицине. Примером может служить соотношение количества выявленных больных и количества больных, которым была проведена программная терапия, особенно важен этот показатель для характеристики лечения больных старше 60 лет.

В механизме управления особое внимание должно быть уделено ответственности органов власти и администраций различного уровня за развитие гематологической службы. Отвечать за плохую работу должны как медики, так и местные органы власти.

В настоящее время проводится внедряются алгоритмы диагностики с определением необходимого минимума диагностических мероприятий и стандартные протоколы лечения. Они помогут сформировать условия, при которых не было бы возможности оправдывать неумение или нежелание проводить современную терапию плохим прогнозом того или иного заболевания, скрывать за диагнозом неэффективную работу врачей. Стандарты диагностики и лечения повысят ответственность врача за выбор стратегии лечения, отвечающей современным подходам к терапии.

Эффективное информационно-аналитическое обеспечение гематологической службы должно предусматривать предоставление специалистам доступа к отечественной и зарубежной научной литературе посредством Интернета. Целесообразна организация оперативных консультаций в онлайн-режиме, что позволит не только напрямую повысить качество оказания медицинской помощи, но и косвенно благодаря повышению профессионального уровня при общении врачей разных специальностей.

Необходимо добиться понимания, что при адекватной терапии онкогематологический диагноз – не приговор. Важно довести до сведения не только медицинских работников, но и местных органов власти данные о результатах лечения онкогематологических заболеваний в ведущих зарубежных клиниках и возможности повторения их результатов в нашей стране со ссылкой на конкретные полученные в отечественных клиниках результаты. Реализация передового зарубежного и отечественного опыта должна быть нормой, а не исключением.

Важным является информированность населения, что формирует отношения общества к онкогематологическим заболеваниям.

Реализация этих задач в рамках единой программы является рациональной с финансовой точки зрения, что особенно важно в период экономических трудностей. Гематологическая служба как один из важнейших разделов современной медицины, которой свойственны высокая технологичность и позитивная динамика развития, разработка и внедрения новых технологий, не может быть потерянной для Украины.

Литература

1. Видиборец С.В. Актуальні питання науково-організаційної діяльності гематологічної служби // Гематологія і переливання крові. – 2008. – № 34. – С. 10-16.
2. Цыба Н.Н., Кожурин С.В., Шитарева И.В. Организация Специализированной гематологической помощи пожилым больным в условиях дневного стационара // Гематология и трансфузиология. – 2006. – №6. – С. 38-43.
3. Kahn M.J., Ma A.D., Shulman L.N. Update in hematology and medical oncology: evidence published in 2011 // Ann. Intern. Med. – 2012. – N 57(4). – P. 276-283.
4. DeVita V.T. Jr., Canellos G.P. Hematology in 2010: New therapies and standard of care in oncology // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2011. – N 8(2). – P. 67-68.

К ВОПРОСУ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сердюк А.И., Крупеня В.И., Просоленко Н.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г.Харьков

В настоящее время разные функции и задачи последипломного образования делают актуальным необходимость определения концептуальных основ непрерывного профессионального обучения врачей-организаторов здравоохранения, постоянного обновления направлений, содержания и форм учебы, которые должны соответствовать возможностям социального развития Украины.

Содержание последипломного образования определено Законом Украины «Про высшее образование» (ст.10): «Последипломное образование – совершенствование образования и профессиональной подготовки путем углубления, расширения и обновления ее профессиональных знаний, умений и навыков или получения другой специальности и профессии на основе полученного ранее образовательного уровня и практического опыта».

Последипломное образование способствует удовлетворению интересов врачей практического здравоохранения и фармацевтических работников в постоянном повышении профессионально-квалификационного уровня, выступает одним из средств их социальной защиты и обеспечивает потребности общества и государства в конкурентоспособных специалистах.

Преподавание дисциплин на кафедрах последипломного образования имеют ряд особенностей, по сравнению с преподаванием этих же дисциплин в вузовских аудиториях. Это обусловлено контингентом лиц, проходящих подготовку в системе последипломного обучения. Врачи-курсанты уже имеют опыт практической работы по изучаемой дисциплине, часть из их значительный, и соответственно, свое мнение по тому или иному вопросу. Поэтому, перед началом цикла, важно узнать мнение врачей-курсантов по отдельным разделам программы обучения.

Целью нашего исследования стало изучение мнения врачей-курсантов по отдельным вопросам учебной программы.

Материалы и методы исследования: анкета для социологического опроса, применялось социологическое и статистическое исследования.

Нами, на кафедре социальной медицины, управления и бизнеса в здравоохранении ХМАПО было изучено мнение врачей-курсантов по ряду вопросов, связанных с реформой здравоохранения, которая проходит сейчас в Украине.

С этой целью нами была разработана анкета, включающая более 30 вопросов по основным аспектам современной реформы здравоохранения.

Выборка респондентов составила 75 человек. Проанализировав полученные данные мы пришли к выводу, что среди респондентов 33% составляли мужчины и 67 % – женщины; по возрасту: только 2,7 % – в возрасте до 30 лет, 51,4% – в возрасте от 30 до 50 лет и 45,9 % – в возрасте старше 50 лет, что вполне объяснимо – руководителями в основном становятся в возрасте 30 лет и старше.

По стажу работы респонденты распределялись таким образом: до 10 лет – 21,6 %, 10 – 20 лет – 29,7%, более 20 лет – 48,7%. Из числа опрошенных более половины – руководители органов и учреждений здравоохранения, главные специалисты, что подчёркивает целесообразность изучения мнения этого контингента.

Как и следовало ожидать, все опрашиваемые при принятии административно-управленческих решений ориентируются на законодательные, нормативные акты, положения, инструкции.

В то же время, мнение «что самое главное при принятии административно-управленческого решения – это собственный опыт работы» – одобрили больше 60% опрошенных в возрастной категории 50 лет и старше, а в категории 30-50 лет – только 17,6 %.

При этом мнение, что «при принятии административно-управленческих решений наиболее важными являются распоряжения непосредственного руководства» – одобрили чуть менее 50% в возрастной категории 50 и старше и более 73% респондентов в возрастной категории 30-50 лет.

При принятии административно-управленческих решений 58,1% респондентов всех возрастных категорий считают необходимым использовать опыт работы других учреждений.

Больше трети опрошенных считает, что существующая система здравоохранения в целом адекватна потребностям населения и в основном выполняет свои функции.

Критическое отношение к существующей системе здравоохранения подтверждается тем, что 79,7% респондентов считает, что она нуждается в радикальном реформировании. При этом, обращает на себя внимание, что в возрастной категории 50 лет и старше это мнение одобрили только 47,8% респондентов, а в возрастной категории 30-50 лет этот показатель составил 64,8%.

В то же время, только 34,7% опрошенных всех возрастных групп считает, что проводимые сейчас реформы в системе здравоохранения являются своевременными и адекватными.

Если система здравоохранения не будет реформирована, 29,7% респондентов хотели бы уйти с руководящей должности. Считают, что развитие ситуации в здравоохранении в ближайшее время значительно улучшится только 35,6% респондентов. В ближайшее время изменения ситуации в здравоохранении ожидать не следует считают, 64,7% респондентов.

Медицинское страхование позволит решить основные проблемы здравоохранения – такое мнение более чем у половины респондентов.

Однако, 18,9 % респондентов в целом отрицательно относятся к медицинскому страхованию.

Почти треть респондентов отметили, что основная причина низкой эффективности системы здравоохранения в том, что она является государственной. В то же время более половины респондентов подчеркнули, что решить проблемы здравоохранения достаточно просто, для этого необходимо, увеличить финансирование.

Характерно, что практически все 90% респондентов не удовлетворены уровнем оплаты труда. Одним из факторов, определяющим мотивацию труда у почти двух третей респондентов, является возможность профессионального роста.

Исходя из выше сказанного, можно отметить, что имеются достоверные отличия в мнении респондентов различных возрастных групп по некоторым вопросам (о влиянии собственного опыта работы на принятие административно-управленческого решения, о важности распоряжений непосредственного руководства на принятие административно-управленческого решения и о необходимости радикального реформирования системы здравоохранения в Украине).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о необходимости учитывать мнение врачей курсантов при проведении с ними лекций, семинарских и практических занятий, посвященных реформе здравоохранения в нашей стране.

Выводы

1. В целом респонденты поддерживают реформу здравоохранения, которую сегодня проводят в Украине, хотя 18,9% относятся к ней скорее отрицательно.

2. Имеются достоверные отличия в мнении респондентов различных возрастных групп по некоторым вопросам (о влиянии собственного опыта работы на принятие административно-управленческого решения, о важности распоряжений непосредственного руководства на принятие административно-управленческого решения и о необходимости радикального реформирования системы здравоохранения в Украине).

3. Проведенная работа по опросу врачей-курсантов может представлять интерес при подготовке материалов к проведению занятий с учетом взглядов курсантов разных возрастных групп.

Литература

1. Громадське здоров'я/ В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, Т.С. Грузева та інш.- Вінниця: Нова книга, 2011.- 560 с.
2. Гладун З.С. Державне управління в галузі охорони здоров'я – Тернопіль – Укр. мед. книга, 2000.
3. Державне регулювання економіки України: методологія, напрямки, тенденції, проблеми. – К.: НДЕІ, 2005.- 410 с.
4. Криштопа Б.П., Андреева И.М. Менеджер в системе здравоохранения. К., 1995, – 180 с.
5. Котлер Ф. Основы маркетинга. – М.: Прогресс. 1991. – 64 с.
6. Латишев Є.С. Формування системи сімейної медицини в Україні.- К., 2005.- 176 с.
7. Лехан В.М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір/ В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко/.- К., 2009.- 238 с.
8. Малагардіс А., Рудий В. Стратегія реформи фінансування та управління у системі охорони здоров'я в Україні. – Київ, 2006. – 48 с.

9. Менеджмент в охороні здоров'я. Підручник. /Під аг. ред.. Хвисюка М.І., і Парфьонові І.І. – 2013. 1-2 ч.
10. Мескон М.Х., Альберт М., Хедоури Ф. Основи менеджмента: Пер. с англ. М.: 1992 – 702 с.
11. Москаленко В.Ф. Принципи побудови оптимальної моделі системи охорони здоров'я: Український контекст: Монографія. – К.: Книга Плюс, 2008.- 320с.
12. Москаленко В.Ф., Грузева Т.С. Стратегічні напрями нової європейської політики «Здоров'я – 2020» та перспективи їх втілення в охороні здоров'я України Ж. Громадського здоров'я. 2012. №1 С. 206-207.
13. Москаленко В.Ф., Грузева Т.С., Ушакова Г.В. Право на охорону здоров'я у нормативно-правових актах міжнародного та європейського рівня.- Х.: Контракт, 2006.- 296с.
14. Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної. К.: ВД «Авіцена», 2009.- 288с.
15. Нагорна А.М., Степаненко А.В., Морозов А.М. Проблема якості в охороні здоров'я. – Кам'янець-Подільський: Абетка – Нова, 2002. – 384 с.
16. Новая Европейская политика здравоохранения Здоровье.- 2020.- Баку Азербайджан: ВОЗ. Европейское региональное бюро.- 2011.- 129с.
17. Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я в Україні/ Під заг. ред. В.М. Лехан, В.М. Рудого – К.: Вид-во Раєвського, 2005. – 168 с.
18. Охорона здоров'я в Україні. Нормативна база. – К.: КНТ, 2006. – 480с.
19. Панорама охорони здоров'я населення України/ А.В. Підаєв, О.Ф.Возіанов, В.Ф. Москаленко та ін. – К.: Здоров'я, 2003. – С.34.
20. Права людини у сфері охорони здоров'я: практикум/ за ред. Р.А. Майданика.– К: Альтерта, 2013.- 116 с.
21. Т. Гринальх. Основы доказательной медицины: Пер. с англ.- М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004. 249 с.
22. Уваренко А.Р. Доказова медицина у спектрі наукової медичної інформації та галузевої інноваційної політики. Житомир: Полісся, 2005.- 188 с.

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В МОРСКОЙ ВОДОРОСЛИ CLADOPHORA AEGAGROPHILA

Сивко А.И.

Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Одесса,
Дворянская 2

В последние годы наблюдается стойкое ухудшение здоровья нашего населения. Многие ученые связывают эту проблему с целым рядом факторов: дефицитом жизненно важных питательных веществ, проживанием в экологически неблагоприятных условиях, стрессами, старением населения. Организм современного человека, потребляющего все больше искусственных продуктов питания, испытывает серьезный дефицит органических веществ, в частности микроэлементов. Дефицит витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон формирует факторы риска многих хронических недугов, снижает функциональную активность иммунной системы. В сложившихся условиях в качестве эффективного пути решения проблемы, связанной с необходимостью коррекции пищевого рациона, ведущие ученые мира рекомендуют широкое внедрение биологически активных добавок (БАД), которые позволяют удовлетворять потребность человека в незаменимых веществах, таких как: витамины, минералы, экстракты лекарственных растений, пищевые волокна, аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты и др. [1].

Одним из ценных источников биологически активных веществ являются морские водоросли. В настоящее время продукты, получаемые из морских водорослей, получили всеобщее признание и прочно заняли свое место в медицине и пищевой промышленности. Водоросли как мощный аккумулятор всевозможных химических элементов, должны занять достойное место в медицинской практике. Широко используются ламинария (морская капуста) и фукус. Продукты, получаемые из водорослей, оказывают благотворное действие при многих заболеваниях человека, в том числе при болезнях органов дыхания и иммунной системы.

Водоросли в большей степени, чем другие живые существа подводного царства, обладают способностью извлекать из морской воды и аккумулировать многочисленные элементы. Так, концентрация магния в морской капусте превышает таковую в морской воде в 9-10 раз, серы – в 17 раз, брома – в 13 раз. По содержанию многих химических элементов водоросли значительно превосходят наземные растения. Так, бора в водорослях в 90 раз больше, чем в овсе, в 4-5 раз больше, чем в картофеле и свекле [3].

Количество йода в ламинарии в несколько тысяч раз больше, чем в наземной флоре. Минеральные вещества водорослей в основном (75-85%) представлены водорастворимыми солями калия и натрия (хлориды, сульфаты). В водорослях содержится довольно большое количество кальция: в 100 г морской капусты – 155 мг. В сухих водорослях содержится в среднем 0,43% фосфора, тогда как в сушеном картофеле и сушеной моркови его почти вдвое меньше.

Водоросли в большом количестве аккумулируют не только различные микро- и макроэлементы, но также и многие витамины. Лабораторные исследования показывают, что в ламинарии содержится такое количество провитамина А, которое соответствует его содержанию в распространенных фруктах: яблоках, сливах, вишнях, апельсинах. По содержанию витамина В₁ ламинария не уступает сухим дрожжам. В 100 г сухих бурых водорослей содержится до 10 мкг витамина В₁₂. Большой интерес представляют водоросли как источник витамина С в пищевой диете.

Широко известно использование в пищу для людей и сельскохозяйственных животных бурых морских водорослей: ламинарии сахаристой, ламинарии пальчато-рассеченной и ламинарии японской, содержащих до 70% углеводов, до 5-15% белков, макро- и микроэлементы, витамины. В качестве кормового продукта известно использование таких морских водорослей, как *Fucus* и *Alaria*. Они отличаются высоким содержанием йода – до 0,2%, протеина – до 12%, жира – до 4%, клетчатки – до 8% [4].

Целью данной работы было изучение биологически активных веществ, содержащихся в экстрактах водоросли *Cladophora Aegarophila*, а также возможности ее применения в качестве биологически активной добавки к пище.

Методы исследования

В качестве объектов исследования использовали морские зеленые водоросли *Cladophora Aegarophila*. Определение массовой доли альгиновой кислоты проводили по следующей методике. Навеску 0,5 г исследуемого образца помещали в коническую колбу вместимостью 150 см³, прибавляли 20 см³ раствора 5 г/дм³ соляной кислоты, экстрагировали 3 раза по 30 мин. После обработки кислотой осадок промывали 3 раза по 40 см³ дистиллированной водой. Затем осадок промывали без настаивания 3 раза этиловым спиртом крепостью 60°, используя по 20 см³ на каждую промывку. Затем промывали дистиллированной водой отрицательной реакции на кислоту по метилоранжу. Промытый осадок количественно переносили в коническую колбу и заливали 20 см³ дистиллированной воды. В колбу прибавляют 5 – 6 капель фенолфталеина и раствора 0,1 г/дм³ гидроксида натрия в количестве, равном массе абсолютно сухой навески водоросли. Колбу закрывали часовым стеклом, выдерживали 1 ч при периодическом перемешивании до получения вязкой массы, после чего оттитровывали избыток гидроксида натрия раствором 0,05 моль/дм³ серной кислоты.

Массовую долю альгиновой кислоты (X) в процентах, в пересчете на сухое вещество, вычисляют по формуле

$$X_1 = \frac{(V_2 \times K - V_1) + 0,01805 \times 100 \times 100}{m \times (100 - m_1)},$$

где V₂ – объем добавленного раствора 0,1 моль/дм³ (0,1 н) гидроксида натрия, см³;
V₁ – объем раствора 0,05 моль/дм³ (0,1 н) серной кислоты, израсходованный на титрование избытка гидроксида натрия, см³.

K – коэффициент пересчета на точный раствор 0,1 моль/дм³ (0,1 г) гидроксида натрия;

m – масса исследуемых водорослей, г;

m_1 – массовая доля воды в исследуемом образце, %;

0,01805 – количество альгиновой кислоты, соответствующее 1 см³ раствора 0,1 моль/дм³ гидроксида натрия, г.

Определение содержания аскорбиновой кислоты проводили по методу [5]. Расчет количества аскорбиновой кислоты в навеске водоросли проводили по формуле:

$$X = T \times A \times B \times 100 / Б \times Г,$$

где X – содержание аскорбиновой кислоты, мг/г водоросли;

T – титр раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола по аскорбиновой кислоте;

A – количество раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола (мл), пошедшего на титрование, с учетом контроля;

B – количество мл вытяжки, взятой для титрования;

B – общее количество экстракта (мл);

$Г$ – навеска водоросли, взятая для проведения анализа (г);

Определение содержания йода проводили следующим методом [2].

Навеску 1 г измельченного продукта, взвешенную в тигле с абсолютной погрешностью не более 0,001 г, смачивали 5 каплями раствора 330 г/дм³ гидроксида калия. Содержимое тигля осторожно обугливали (400 – 450 °С) до получения черно-стального оттенка. Уголь измельчали стеклянной палочкой в порошок, обливали 10 см³ кипящей дистиллированной воды, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр в мерный цилиндр с притертой пробкой вместимостью 100 см³.

Уголь промывали кипящей дистиллированной водой на фильтре последовательно 6 раз. После охлаждения фильтрата объем жидкости в цилиндре довели дистиллированной водой до 60 см³ и добавляли 10 см³ хлороформа, 6 капель серной кислоты до кислой реакции по лакмусу и 3 капли раствора 250 г/дм³ азотистокислого натрия. Смесь интенсивно взбалтывали в течение 2 мин. Оптическую плотность окрашенного органического слоя измеряли фотоэлектроколориметром в кюветах с рабочей длиной 10 мм при длине волны 490 нм против чистого хлороформа. Контрольный опыт проводили с использованием вместо фильтрата 60 см³ дистиллированной воды. Количество йода, соответствующее определенной оптической плотности, рассчитывают по градуировочному графику [2].

Массовую долю йода в продукте (X) в процентах, в пересчете на сухое вещество, вычисляли по формуле:

$$X_{14} = \frac{m \times 100 \times 100}{m_1 \times (100 - m_2)},$$

где m – масса йода, найденная по градуировочному графику, мг;

m_1 – масса исследуемого продукта, г;

m_2 – массовая доля воды в продукте, %.

Результаты и их обсуждение

Сейчас морские водоросли с успехом используются в сельском хозяйстве, пищевой, текстильной, парфюмерной и многих других отраслях промышленности. Однако наибольшую ценность из всех органических веществ, получаемых из морских водорослей, представляет альгиновая кислота, и ее соли – альгинаты. Альгинаты исключительно широко применяются в народном хозяйстве. В результате проведенного исследования содержания альгиновой кислоты в образцах морской водоросли *Cladophora Aegarophila* установлено, что этот показатель находится на уровне 4,7%.

Известно, что по содержанию витамина С водоросли не уступают апельсинам, ананасам, землянике, крыжовнику, зеленому луку, щавелю. Практический интерес представляло изучение водоросли как источник витамина С. Установлено, что содержание витамина С в образцах изучаемой морской водоросли *Cladophora Aegarophila* находится на уровне 60-97 мг в 100 г водоросли. Полученные данные коррелируют с содержанием витамина С в ламинарии (морской капусте)- в 100 г сухой ламинарии содержится до 240 мг.

Анализ фактического питания показал, что почти во всех регионах Европы наблюдается дефицит ряда важнейших микронутриентов, особенно йода. Идеальным во всех отношениях сырьем для производства продуктов, обеспечивающих организм человека необходимыми микро- и макроэлементами, в том числе и йодом, являются морские водоросли. Результаты анализа содержания йода в образцах морской водоросли *Cladophora Aegarophila* показывают достаточно высокие значения до 0,2%. Этот показатель находится практически на уровне содержания йода в морской капусте и несколько превышает содержание йода в других видах морских водорослей, используемых в качестве добавок в пищу.

Для изучения возможности использования *Cladophora Aegarophila* в качестве витаминной добавки к пище, группе экспериментальных животных на протяжении месяца в пищу добавляли измельченные водоросли из расчета 200 мг на особь в сутки. Результаты эксперимента показали, что крысы опытной группы набирали весна 10-15% больше, чем животные контрольной группы на протяжении всего эксперимента.

Выводы

В работе изучено содержание биологически активных веществ в морской водоросли кладофоре, собранной у берегов Тендровской косы.

Показано, что содержание альгиновой кислоты, витамина С и йода в образцах водоросли *Cladophora Aegarophila* сравнимы с содержанием этих веществ в других видах пищевых водорослей.

Литература

1. Алимов А.Р. Введение в продукционную гидробиологию./А.Р. Алимов – Л.: Гидрометеиздат, 1989. –152 с.
2. Драчева Л.В. Органический йод и питание человека./ Л.В.Драчева // Пищевая промышленность. –2004. –№10. –60 с.

3. Подкорытова А.В., Кадникова И.А. Качество, безопасность и методы анализа продуктов из гидробионтов. Руководство по современным методам исследований морских водорослей, трав и продуктов их переработки./А.В.Подкорытова, И.А.Кадникова.–М.: Изд-во ВНИРО, 2009. – 108 с.

4. Методы биохимического исследования растений/ А.И.Ермаков, В.В.Арасимович, Н.П.Ярош и др.; Под ред. А.И.Ермакова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Л.: Агропромиздат, 1993. – 430 с.

5. Минеева В.Г. Практикум по агрохимии / В.Г. Минеева. – М.:Изд-во, Московский университет, 2001. – 688 с.

ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІОЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ОРГАНІВ БІЛИХ ЩУРІВ.

Сіренко О.В., Кучеренко Е.О., Мохамед А.М.
Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Однією з важливих проблем сучасної медичної науки і практики є постійно зростаюче антропогенне навантаження на організм великої кількості хімічних речовин, які використовуються у побуті та народному господарстві [4, 6]. Визначення впливу ксенобіотику на морфофункціональний стан і метаболічні процеси у тканинах внутрішніх органів експериментальних тварин є важливим етапом оцінки змін гомеостазу, здатності організму до адаптації шляхом обґрунтування механізмів біологічної дії хімічної речовини [5, 7]. Дані наукової літератури свідчать, що провідним органом детоксикації є печінка, однією з функцій якої є катаболізм ксеногенних агентів, тому дезінтеграція обмінних процесів у цьому органі призводить до порушень гомеостатичної рівноваги, накопичення токсичних метаболітів в організмі, зниження адаптаційних резервів організму [3,7]. Важливу роль у детоксикації та елімінації ксенобіотиків відіграють нирки, а оптимальне функціонування цього органу забезпечує такі енергоємні процеси як фільтрація та реабсорбція, тому ушкодження хімічним патогеном клубочко-каналцевого апарату нирок призводить до порушення окислювально-відновлювальних процесів (ОВП) у першу чергу [8]. Саме печінка, нирки і наднирники зазнають максимального навантаження в умовах шкідливого впливу хімічних патогенів, як і головний мозок, тканини якого дуже чутливі до дії токсикантів, що і обумовило актуальність оцінки морфофункціонального стану тканин саме цих органів після впливу субтоксичних доз охолоджувальних рідин, синтезованих на основі поліолів.

Метою роботи було визначення характеру морфологічних змін та динаміки ОВП у тканинах печінки, нирок, наднирників і головного мозку білих щурів в умовах хронічного навантаження субтоксичними дозами органічних сумішей.

Методи і матеріали. Об'єктом дослідження були морфологічні зміни тканин органів щурів популяції Вістар обох статей (8 груп по 12 тварин) під впливом 1/100 DL₅₀ охолоджувальної рідини (ОР-40) і охолоджувальної рідини (ОР-65), що склало 0,184 г/кг та 0,191 г/кг маси тіла тварин. Розчини органічних сумішей щоденно протягом 90 діб вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду, контролем була група інтактних тварин, які отримували 2,0 мл водопровідної води. Наприкінці експерименту проводили декапітацію під легким ефірним наркозом з урахуванням етичних вимог щодо тварин, які були використані в експерименті [6]. Вилучені органи фіксували 100% нейтральним формаліном, зневоднювали у спиртах, парафінізували, після чого фарбували пікрофуксином і гематоксілін-еозіном [1]. Клітинні ультраструктури досліджували з використанням електронного мікроскопу ПЕМ-100. Вміст ліпідів визначали шляхом забарвлення суданом чорним Б, вуглеводів – шифф-йодною

кислотою, нуклеїнових кислот – галлоцианіном за Ейнарсоном. Гістохімічні дослідження проводили після заморожування органів у рідкому азоті, у кріостаті (-18°C) та приготування зрізів товщиною 10 мкм, у яких реєстрували активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), λ -гліцерофосфатдегідрогенази (λ -ГФДГ) та НАД \cdot Н – дегідрогенази [2]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою Statistica 4.5, результати визначали у виді середніх арифметичних та їх стандартних помилок, вірогідність різниці між величинами, що порівнювали, визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення. Гістологічним дослідженням встановлено, що вплив субтоксичних доз органічних сумішей обумовлював виникнення деформацій печінкових балок, формування вип'ячувань цитоплазми гепатоцитів, лімфоїдну інфільтрацію та стази у паренхімі печінки. Гепатоцити відзначалися слабо оконтурованою цитоплазмою, наявністю дистрофічних змін ядра у вигляді крупнодисперсної конденсації хроматину, сплюснення та поліморфізму ядер, у цитоплазмі реєстрували зменшення кількості гранул, вакуолізацію та незначну базофілію, що може супроводжувати порушення білкового обміну та синтезу нуклеїнових кислот [10]. Електронно-мікроскопічним дослідженням зареєстровано вип'ячування каріолемми ядер гепатоцитів, велику кількість гомогенізованих нуклеол, фрагментоз цитоплазматичного ретикулуму, розширення його цистерн і часткове зменшення кількості рибосом, в мітохондріях спостерігали редукцію кіст та гомогенізацію ультраструктур. Кількість печінкових макрофагів була значно збільшена, у цитоплазмі гепатоцитів зареєстровано зменшення рівнів РНК, хаотичне розташування гранул глікогену на тлі просвітлень і підвищення рівнів глікозаміногліканів.

Значні атрофічні зміни були визначені у ниркових клубочках, набухання та розрихлення яких призводило до здавлювання капсули нефрону, периваскулярної інфільтрації та витончення судин, а у деяких канальцях – некрозу епітеліоцитів, у цитоплазмі яких спостерігали дистрофічні зміни у вигляді зернистої (білкової) та гідропічної вакуолізації, пікнозу ядер клітин. Зареєстроване у звужених канальцях накопичення гомогенних еозинофільних мас дозволяє припустити розвиток інфільтрації паренхіми органу еозинофілами внаслідок сенсibiliзуючої дії органічних сумішей [8]. Електронно-мікроскопічним дослідженням встановлено наявність гострого некрозу гломерулярного фільтру клубочків, дегенеративні зміни у кубічному епітелії, цитоплазматичні вип'ячування, розрихлення і порушення структури базальної мембрани. Цитоплазма подоцитів була змінена внаслідок мілкодисперсної жирової дистрофії, вміст РНК і вуглеводів знижений, що співвідноситься з розвитком незворотніх деструктивних змін тканини нирок.

У головному мозку щурів вплив складних органічних сумішей обумовлював виникнення значних периваскулярних і перицелюлярних набряків, розширення судин, яке супроводжувалося ерітостазом, а також дистрофічні і атрофічні зміни ендотелію у вигляді фрагментації та сплюснення ендотеліоцитів. У тканині органу виявлені багаточисленні кісти, мікроскопічно -дистрофічні

зміни нейроцитів – зменшення клітин у розмірах, утворення порожнин у междуточній тканині, коагуляцію цитоплазми, пікноз та фрагментоз ядра, набряк мітохондрій і зменшення кількості рибосом. Морфологічні прояви ушкодження супроводжувалися зниженням рівнів РНК і відсутністю глікогену у цитоплазмі нейроцитів, що могло бути наслідком значних зсувів тканинного і внутрішньоклітинного метаболізму і супроводжуватися функціональною неповноцінністю тканини [9, 11].

Гістологічно у наднирниках реєстрували зменшення клубочкової зони, зсув ядерно-цитоплазматичного співвідношення ендокриноцитів у бік ядра, зменшення у цитоплазмі клітин вмісту білку та РНК. Електронно-мікроскопічним дослідженням встановлено наявність вип'ячувань цитоплазми ендокриноцитів пучкової зони, пікнозу ядер, конденсації хроматину, ознаки зон просвітлень у матріксі, гомогенізацію та набухлість мітохондрій, суттєве збільшення та неправильну форму ендоплазматичного ретикулуму, що може призводити до незворотніх морфофункціональних змін тканини наднирників.

В усіх випадках вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей обумовлював порушення структури і функції клітин і тканин внутрішніх органів щурів, при чому деструктивні зміни супроводжувалися пошкодженням білково-ліпідного шару цитоплазматичної мембрани, дезинтеграцією ядра і клітинних ультраструктур. Визначені дистрофічні та деструктивні зміни тканин органів можуть супроводжуватися розвитком тканинної гіпоксії та інгібіцією біоенергетичних процесів, стан яких непрямо віддзеркалює динаміка активності мембранозалежних ферментів, у тому числі, дегідрогеназ, які забезпечують переміщення електронів і протонів від субстрату окиснення до молекулярного кисню в електронно-транспортному ланцюзі, процеси тканинного дихання і синтезу макроергічних сполучень [4, 9]. Дані щодо динаміки активності дегідрогеназ у тканинах органів щурів, які отримували субтоксичні дози органічних речовин протягом хронічного експерименту, наведені у таблиці.

Таблиця

Вплив 1/100 DL₅₀ охолоджувальних рідин на інтенсивність гістохімічних реакцій у тканинах органів білих щурів, (M ± m)

Тканини	Активність ферменту, (бали)		
	Лактатдегідрогеназа		
Наднирники	OP-40	OP-65	Контроль
-кора	3,51±0,26*	4,35±0,48	4,80±0,30
-мозкова речовина	3,78±0,46	3,10±0,57	3,00±0,25
Нирки, тільце	1,82±0,18*	1,98±0,33	2,80±0,03
Нирки, каналці	4,65±0,31	4,72±0,31	4,50±0,23
Печінка	3,32±0,20*	4,83±0,35	4,69±0,23
Головний мозок	3,86±0,45	4,20±0,65	4,80±0,05
	Сукцинатдегідрогеназа		
Наднирники	OP-40	OP-65	Контроль
-кора	3,59±0,32	4,75±0,20	4,65±0,30
-мозкова речовина	3,60±0,35	4,57±0,33*	3,20±0,40

Тканини	Активність ферменту, (бали)		
Нирки, тільце	2,75±0,24*	3,29±0,42*	1,50±0,10
Нирки, каналці	4,56±0,21	4,82±0,55	4,60±0,30
Печінка	3,48±0,26	3,00±0,23*	3,80±0,30
Головний мозок	1,86±0,32*	2,81±0,16*	3,4±0,20
	Малатдегідрогеназа		
Наднирники	ОР-40	ОР-65	Контроль
-кора	3,75±0,29	5,23±0,48	4,72±0,30
-мозкова речовина	2,54±0,39	2,95±0,35	2,20±0,15
Нирки, тільце	1,96±0,37	2,54±0,18	2,10±0,17
Нирки, каналці	2,39±0,19*	3,67±0,54	3,50±0,25
Печінка	2,51±0,13*	3,64±0,17	3,30±0,32
Головний мозок	2,56±0,14	2,88±0,16	2,60±0,15
	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа		
Наднирники	ОР-40	ОР-65	Контроль
-кора	4,20±0,42	4,73±0,57	4,45±0,45
-мозкова речовина	1,73±0,14*	2,36±0,17	2,53±0,20
Нирки, тільце	1,84±0,16	2,35±0,20	2,00±0,17
Нирки, каналці	2,25±0,46*	3,20±0,53	3,60±0,25
Печінка	2,68±0,42*	3,95±0,45	3,80±0,20
Головний мозок	2,53±0,28	1,34±0,35*	2,40±0,45
	λ – глицерофосфатдегідрогеназа		
Наднирники	ОР-40	ОР-65	Контроль
-кора	2,28±0,63	3,16±0,61	2,90±0,40
-мозкова речовина	1,95±0,19*	2,36±0,09	2,25±0,16
Нирки, тільце	1,40±0,38	0,86±0,36*	1,70±0,20
Нирки, каналці	2,16±0,22*	2,95±0,42	3,60±0,25
Печінка	2,63±0,20*	3,28±0,27	3,60±0,20
Головний мозок	2,17±0,19	1,72±0,32*	2,43±0,16
	НАД·Н-дегідрогеназа		
Наднирники	ОР-40	ОР-65	Контроль
-кора	2,40±0,18*	2,85±0,43	3,00±0,30
-мозкова речовина	1,14±0,22*	1,53±0,24	1,80±0,14
Нирки, тільце	1,35±0,22*	1,79±0,21*	2,80±0,29
Нирки, каналці	1,16±0,18*	1,94±0,34	1,80±0,23
Печінка	2,47±0,31*	2,35±0,23*	3,80±0,23
Головний мозок	1,56±0,25*	1,39±0,22*	2,60±0,20

Примітка: різниця показників вірогідна, ($p < 0,05$).

Встановлено, що в усіх випадках показники активності піридин- та флавінзалежних дегідрогеназ у тканинах експериментальних тварин були значно нижче, ніж у інтактних, що свідчить про порушення окислювально-відновлювальних процесів та окислювального фосфорилування під впливом субтоксичних доз органічних сумішей. Результати дослідження активності ферментів ОВП добре співвідносяться з даними щодо структурних порушень у тканинах органів щурів і дозволяють припустити, що під впливом охолоджувальних рі-

дин деструктивні зміни клітинної мембрани та органел супроводжувалися втраченою клітиною функціональної повноцінності, зокрема, інгібіцією дегідрогеназ та тканинного дихання, що призводить до порушення енергетики метаболізму у даних органах і їх здатності до екскреції токсичних речовин. Тривале зниження активності дихальних ферментів, які забезпечують отримання клітиною вільної енергії, здатне призвести до виснаження адаптаційних гомеостатичних механізмів, порушення внутрішньоклітинного метаболізму та функціональної неповноцінності клітини. Вищезазначене дозволяє сформувати наступні

Висновки

1. Субтоксичні дози ОР-40 та ОР-65 в умовах хронічного експерименту пригнічують активність як флавін-, так і піридинзалежних дегідрогеназ в організмі щурів, що свідчить про інгібіцію ОВП, внутрішньоклітинного метаболізму і відновлювальних синтезів та може негативно впливати на морфофункціональний стан тканин досліджуваних органів.

2. Вплив 1/100 DL₅₀ складних органічних сумішей обумовлює виникнення деструктивних, дистрофічних та атрофічних змін у тканинах печінки, нирок, наднирників і головного мозку щурів, порушує білковий та вуглеводний внутрішньоклітинний обмін, що призводить до зменшення вмісту РНК і глікогену в цитоплазмі клітин досліджуваних тканин.

Перспективою подальшого пошуку у даному напрямку є дослідження стану регуляторних систем організму, у тому числі, гістогормонів, після тривалого впливу субтоксичних доз складних органічних сумішей на основі поліолів.

Література

1. Микроскопическая техника /Под ред. Д.С. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
2. Волков О.В. Основы гистологии с гистологической техникой /О.В.Волков, Ю.К.Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 303 с.
3. Громашевская Л.Л. Нарушение метаболических процессов во внутриклеточном матриксе, их регуляция при развитии фиброза печени: маркеры его в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С / Л.Л.Громашевская, Л.Л.Пинский // Лабораторная диагностика. – 2004. – №4. – С.3-11.
4. Губский Ю.И. Молекулярно-биологические механизмы токсической гибели клеток /Ю.И.Губский, Е.Л.Левицкий // Тези допов. І з'їзду токсикологів України ; Під ред. Проданчука М.Г. – Київ, 2001. – С. 9.
5. Красиков С.И. Состояние системы биотрансформации ксенобиотиков в печени при хронической интоксикации этанолом /С.И.Красиков, А.А.Никаноров // Гигиена и санитария.- 2002. – №5. – С. 70 – 71.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8. – №1. – С. 142 – 145.
7. Пентюк А.А. Поражения печени ксенобиотиками /А.А.Пентюк, Л.В.Мороз, О.В.Паламарчук // Современные проблемы токсикологии, Киев. – 2001. – №2. – С.8 – 15.
8. Рахманин Ю.А. Методологические аспекты оценки риска для здоровья населения при кратковременных и хронических воздействиях химических веществ, за-

грязняющих окружающую среду /Ю.А.Рахманин, С.М.Новиков, Г.И.Румянцев // Гигиена и санитария. – 2002. – №6. – С. 5-7.

9. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки [руководство для врачей] / Фаллер Д.М., Шилдс Д., пер. с англ., М.: Бином-Пресс, 2003. – 272 с.

10. Alison M.R. Hepatocytes from njn-hepatic adult stem cells / Alison M.R., Poulson R., Jeffery R. //Nature, 2000. – V.406. – P.257.

11. Apoptosis pathway of liver cells in chronic hepatitis /N.L. Chen, L.Bal, L.Li et all // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, №21. – P. 3201-3204.

Резюме

Вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей на основі поліолів на морфофункціональний стан тканин органів білих щурів.

О.В.Сіренко.

Визначено здатність субтоксичних доз складних органічних сумішей пригнічувати активність флавін- і піридинзалежних дегідрогеназ, наслідком чого є інгібіція ОВП і відновлювальних синтезів в організмі щурів, розвиток дистрофічних і атрофічних змін у тканинах печінки, нирок, головного мозку, наднирників, що може супроводжувати незворотню деструкцію тканин даних органів.

Ключові слова: поліоли, дегідрогенази, детоксикація.

Резюме

Влияние субтоксических доз сложных органических смесей на основе полиолов на морфофункциональное состояние тканей органов белых крыс.

Е.В.Сиренко.

Установлена способность субтоксических доз сложных органических смесей угнетать активность флавинов- и пиридинзависимых дегидрогеназ, что сопровождается ингибированием ОВП и восстановительных синтезов в организме крыс, развитием дистрофических и атрофических изменений ткани печени, почек, головного мозга, надпочечников, соответствующих необратимой деструкции тканей данных органов.

Ключевые слова: полиолы, дегидрогеназы, детоксикация.

Summary.

The morphofunctional destroys in the organs tissue of white rats, taken a subtoxic dozes of organic mixes, based on the polioles.

E.V.Sirenko.

The ability of subtoxic dozes of organic mixes to inhibit activity of flavin- and piridin dehydrogenases, the disorders of ORP and synthesis processes was presented. It was registered the morphologic disorders in the tissue of liver, had brain, kidney, adrenal glands: the degenerative atrophy, caused toxic action of organic substances, which negatively influences tissues of organs.

Key words: polioles, dehydrogenases, detoxication.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЖЕНЩИН С НИЗКИМИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ В ГЕСТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Тарусина Е.В.

Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской
медицинской академии последипломного образования.

КУОЗ «Городской клинический родильный дом №6», г. Харьков.

На протяжении второй половины прошедшего столетия в большинстве постсоветских регионов имели место два антропологических тренда: ускорение роста детей и снижение коэффициента рождаемости. Первое привело к тому, что средние размеры тела женщин за последние 50 лет увеличились более чем на 10 см (акселерация).

Последние 10-15 лет констатируется явление децелерации, проявляющееся массовым торможением физического развития детей и подростков. С точки зрения биологов, уменьшение размеров тела может быть своеобразной реакцией, направленной на уменьшение расхода энергии и потребление пищевых продуктов. Поэтому явление децелерации роста следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию.

При этом необходимо отметить, что децелерация совпала с усугублением неблагоприятных объективных причин, с ухудшением социальных условий жизни и качества питания. Этот факт следует рассматривать с позиции того, что при дефиците белковой пищи в популяциях характерна низкорослость населения, но при этом отмечается и повышенная рождаемость, сдерживающая на фоне высокой детской смертности депопуляцию такого общества [8].

Наметившаяся в последнее десятилетие тенденция к повышению коэффициента рождаемости на Украине в таких условиях ставит в число актуальных вопросов реализацию репродуктивной функции женщин с низкими антропометрическими данными. Учитывая возрастание удельного веса этого контингента в нынешней репродуктивной когорте, связь низкорослости с рядом акушерских и перинатальных проблем, особое значение имеет медицинское сопровождение такого контингента.

Целью настоящей работы является оптимизация ведения гестационного периода женщин с низкими антропометрическими данными с учетом клинимоρφологических особенностей фето-плацентарного комплекса у них.

Материалы и методы. К участию в выборочном проспективном обследовании были приглашены 185 женщин с одноплодной беременностью без врождённых пороков развития плода с различным ростом (низким и нормальным) и телосложением, обратившиеся для скрининга третьего триместра в КУОЗ «городской клинический родильный дом №6 г.Харькова. По критерию «длина тела», в соответствии с международными мерками низкорослости, они были разделены на две группы: основная (85 пациенток с ростом 155 см и ме-

нее) и сравнительная (100 женщин с ростом 156-170 см). По возрасту, социальному положению, паритету группы были сопоставимыми. Срок беременности к началу обследования – 32-34 нед. – позволил провести родоразрешение в стационаре 2 уровня перинатальной помощи, проследить исходы беременности и родов для матери и плода.

Поскольку короткорослость может быть симптомом многочисленных наследственных, соматогенных заболеваний, критериями исключения из исследования стали костные скелетные аномалии, заболевания почек, бронхиальная астма, ювенильный ревматоидный артрит, воспалительные заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, гипотиреозидизм, генетические заболевания, связанные с дефицитом гормона роста.

Всем пациенткам было проведено стандартное медицинское обеспечение женщин при беременности и в родах (в соответствии с протоколами МОЗ). Клинико-генеалогическое исследование, в рамках которого уточнялся перинатальный анамнез, социально-экономическое состояние семьи, проводился анализ экстрагенитальных заболеваний, акушерских осложнений.

Соматотипирование проводилось антропометрическим способом в соответствии с классификацией М.В.Черноруцкого, на основании расчёта индекса Пинье [$I_p = L - (P + T)$, где I_p – индекс Пинье, L – рост в см, T – окружность грудной клетки в покое, в см), с выделением трёх типов телосложения – астенического ($I_p \geq 30$), нормостенического (I_p от 10 до 30), гиперстенического ($I_p < 10$).

Морфологические исследования плацент проведены в 15 наблюдениях основной группы и 10 сравнительной.

Иммуногистохимическое исследование плацент проводили на парафиновых срезах, толщиной 5-6 мкм прямым методом Кунса по методике Brosnan (1979). Коллагены типировали моноклональными антителами (МКА) к коллагенам I, III и IV типов (Novocastra Laboratories Ltd.). Адезивные свойства клеток определяли МКА к CD34 (Novocastra Laboratories Ltd.). Препараты изучали в люминисцентном микроскопе «Axioskop40». Оптическую плотность иммунофлюоресценции коллагенов и эндотелия определяли по методу Губиной-Вакулик Г.И. с помощью микроскопа «Axioskop 40» и программного обеспечения Biostat.exe.

Цифровые данные морфологического исследования обработаны методами вариационной статистики. Статистический анализ проведен с помощью стандартного пакета программ Statgraphics.

Результаты и их обсуждение. Из всех женщин основной группы 20% имели длину тела 150 см и меньше. В зависимости от соматотипа обследованные пациентки распределились так, как это представлено в таблице 1. Из приведенных данных видно, что соотношение различных типов телосложения в основной и сравнительной группах отличается: среди миниатюрных женщин отчётливо преобладают гармонически развитые, нормостенического соматотипа, тогда как для среднего роста более характерно гиперстеническое телосложение ($\chi^2 = 11,21$; $p = 0,001$). В то же время, доля астеников на треть выше среди женщин среднего роста ($\chi^2 = 8,7$; $p = 0,003$).

Интерпретация этих данных на основе представлений о главных причинах нарушений роста – наследственно обусловленных, церебро-эндокринных, социально-бытовых – позволяет предположить, что преобладание нормостеников в основной группе, более вероятно, отражает глобальное проявление феномена ретардации, нежели накопление патологических фенотипов низкорослости в современном репродуктивном поколении.

Таблица 1

Распределение беременных женщин с низким и нормальным ростом в зависимости от соматотипа

Соматотип женщины	Основная группа (n=85)	Сравнительная группа (n=100)
Астеники	11 (12,9%)	20 (20%)
Нормостеники	52 (61,2%)	39 (39%)
Гиперстеники	22 (25,9%)	41 (41%)

Относительно небольшое число астеников среди женщин низкого роста, по нашему мнению, можно считать позитивным моментом в плане перинатального прогноза у этого контингента. Это положение аргументируется тем, что, по результатам исследования закономерностей морфологии последа при различных типах телосложения практически здоровых женщин, установлена достоверная разница «в пользу» гиперстеников (увеличение площади материнской поверхности, оптимальная форма плаценты с парацентральной локализацией пуповины) в сравнении с астениками. У астеников чаще обнаруживаются предпосылки к снижению активности плодово-плацентарного обмена в виде относительно малой толщины отдельных участков плаценты, меньшей площади материнской поверхности, более частого центрального расположения пуповины, менее резистентного к натяжению в родах [5].

Возможно, распределение соматотипов миниатюрных женщин, с минимальным удельным весом астеников, обеспечивает на популяционном уровне сохранение достаточного уровня адаптационного потенциала в когорте детей, рождённых такими женщинами.

Из социально-демографических характеристик достоверную связь с низкорослостью выявили низкий прожиточный уровень в предыдущем поколении, негативный эмоциональный микроклимат в окружении в детском и подростковом возрасте, недостаток внимания со стороны родителей ($\chi^2=3,24$; $p=0,02$). Эти данные подтверждают, что в современной Украине, вероятно, есть особые причины для возрастания удельного веса низкорослых детей, подростков, молодёжи, которые заключаются в весьма существенных изменениях быта и питания населения за последние несколько десятилетий, в период «программирования» нынешнего репродуктивного поколения. Поэтому, весьма вероятно, замеченный нами приход «эпохи ретардации» в акушерскую клинику является прямым доказательством общеизвестной закономерности, согласно которой средний рост популяции зависит от качества питания, и недоедание, недостаток белков в диете ведут к уменьшению среднего роста [2, 6, 7, 10].

При морфологическом исследовании плацент женщин основной группы на фоне достаточно полноценного ворсинчатого хориона имеет место сочетание двух разнонаправленных общепатологических процессов – задержка созревания ворсинчатого хориона и склеротические изменения ворсин. Задержка созревания ворсинчатого хориона проявляется синдромом гиповаскуляризованных ворсин и синдромом диссоциированного развития плаценты.

Иволютивные процессы в основной группе выражены более значимо, чем в группе сравнения, что проявляется достоверным увеличением относительно объема материнского фибриноида и ворсин склеенных фибриноидом, а также тенденцией к увеличению плодового фибриноида и ишемических инфарктов. Имеет место тенденция к увеличению стромального компонента ворсин, что, по видимому, является отражением наличия ворсин с густоклеточной стромой, а также незрелых ворсин с сочной стромой, с одной стороны, и невыраженными фибриноидными превращениями стромы ворсин, с другой стороны.

Компенсаторно-приспособительные процессы в плацентах женщин с низкими антропометрическими данными достаточно напряжены, что проявляется тенденцией к увеличению синцитиального покрова ворсин, достоверным увеличением относительного объема синцитиальных узелков, появлением признаком ангиоматоза, что и позволяет развиваться внутриутробному плоду.

В морфогенезе нарушенного созревания плаценты у рассматриваемого контингента ведущим звеном является нарушение коллагенообразования во всех функциональных зонах плаценты. Достоверно снижено по сравнению с контролем содержание интерстициальных коллагенов I и III типов в децидуальной оболочке, строме ворсин и в хориальной пластинке. Это может быть связано с генетически обусловленной гипофункцией клеток-продуцентов коллагенов – фибробластов и фиброцитов ворсинчатого хориона.

Перечень выявленных нами морфо-функциональных изменений отражает нарушение метаболизма, связанное, по-видимому, с тем, что уменьшение размеров тела женщин ассоциировано с низкими потребностями в энергетических веществах.

Таким образом, проведенные исследования позволяют подтвердить определяющую роль питания во время беременности в отношении развития фетоплацентарного комплекса, что является одним из механизмов долговременного программирования метаболизма человека. Реализация этого механизма связана с эпигенетическими изменениями. Но помимо этого, существенными факторами эпигенетического программирования являются микронутриенты, среди которых особое значение во внутриутробном периоде имеют омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, витамин B 12, железо, цинк.

Многогранные нарушения морфогенеза плаценты у женщин с низкими антропометрическими данными и высокая частота у них угрозы прерывания беременности не оставляют сомнения в пользу применения препаратов прогестерона у данного контингента женщин. Особое значение это направление медицинского сопровождения приобретает в свете новых данных о том, что действие метаболитов прогестерона распространяется не только на матку (снижение синтеза простагландинов, изменение проводимости ионов калия, закрытие

кальциевых каналов, антагонизм с эстрогенами и окситоцином), но и оказывает седативный и анксиолитические эффекты.

Выводы

Исходя из вышеизложенного, медицинское сопровождение низкорослых женщин в гестационном периоде должно начинаться с преемственной подготовки, в которой ключевую роль имеет питание, обогащенное белками и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Обоснованным, с учетом клинико-морфологических особенностей фето-плацентарного комплекса, также следует считать обеспечение прогестероновой поддержки.

Для отработки конкретных схем применения препаратов и выбора предпочтительных лекарственных форм необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Анастасенко Г.Л. Физическое здоровье индивида: методологические аспекты // Бюл. СО АМН СССР. – 1988. – №2. – С.5-9.
2. Вершубская Г.Г. Долговременные изменения размеров тела новорожденных и их матерей в Сибири и Европейском Севере России / Г.Г. Вершубская, А.И.Козлов // Вестник археологии, антропологии и этнографии. – 2011. – №2 (15). – С.142-151.
3. Зайченко А.А. Конституционная типология мозгового черепа человека: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Волгоград, 2000. – 35 с.
4. Кондакова Л.И. Влияние соматотипа женщины на морфологические характеристики послета / Л.И. Кондакова., В.А. Мищенко, А.И. Краюшкин // Фундаментальные исследования.–2009.–№6–стр.20-24. URL:www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=
5. Могеладзе Н.О. Влияние изменения качества жизни населения на показатели роста и развития детей / Н.О.Могеладзе, В.А.Щуров, В.А. Холодков // Мат. Междунар. Научн. Конф. «Физиология развития человека». – Москва, 22-24 июня 2009. – М.2009. – С.63-64.
6. Руководство по охране репродуктивного здоровья. / В.И.Кулаков, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.] // М.: «Триада-Х», 2001. – 568 с.
7. Сапин М. Р. Анатомия, физиология детей и подростков / М.Р.Сапин, З.Г. Брыксин. – М.: Академия, 2002. – 456 с.
8. Эфроимсон В.П. К вопросу об адаптации племен, ведущих примитивный образ жизни // Адаптация человека. – Л.: Изд-во «Наука», 1972. – С. 12-25.
9. Drachman D.A. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease // Neurology. – 2006. – №67. – P. 1340-1352.
10. Nicholson J.M. The impact of the active management of risk in pregnancy at term on birth outcomes: a randomized clinical trial / J.M Nicholson, A. B. Caughey, S. Rosen [et al.] – Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – 198:511.e1-511.e15.
11. Samaras T.T., Elrick H. Height, body size and longevity //Acta med. Okajama. – 1999. – Bd. 53, №4. – P. 149-169.
12. The Placenta and Human Developmental Programming / Ed. By G.J.Burton [et al.] – Cambridge University Press. – 2011. – 246 p.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Трищук Н.М., Бакуменко М.Г., Шевела Т.В., Кубата С.Г.
Національний фармацевтичний університет, (м. Харків)

Актуальность проблемы. «Согласно мировой статистике, каждые 7 секунд в мире один человек умирает от диабета, а у двоих диагностируют это заболевание», – отметил заведующий кафедрой диабетологии НМАПО имени П.Шупика Борис Маньковский.

«Больные умирают в основном от осложнений. Иногда пациенты до последнего момента не знают, что болели», – отметил Маньковский. К сожалению, к моменту постановки диагноза сахарного диабета у больных уже имеется целый ряд осложнений: офтальмопатия – у 20-30%, нефропатия – у 10-20%, гипертензия – у 30-40%, гиперлипидемия – у 50-80%, ангиопатии – у 80-100% больных. Сахарный диабет – это ведущая причина слепоты и почечной недостаточности во всем мире. Кроме того, наличие диабета повышает риск инсульта и инфаркта миокарда в 2-6 раз, а также в 10-15 раз повышает риск ампутации конечностей[1,2]. Прогнозы ВОЗ не утешают: к 2030 году диабет станет седьмой ведущей причиной смерти в мире. То есть, предполагается, что за последующие 10 лет общее количество случаев смерти от диабета увеличится более чем на 50% [3].

Ведущая причина смертности больных СД (в 70% случаев) – заболевания сердечно-сосудистой системы. Необходимо сказать, что летальность среди больных СД в 2-2,5 раза превышает среднестатистическую, а продолжительность жизни на 5 – 10 лет меньше. Именно поэтому вопросы лечения пациентов с сахарным диабетом так важны [4].

Тактика терапии. Лечение сахарного диабета начинается с применения мало углеводной диеты и физических нагрузок, режима питания, труда и отдыха, подбирающихся индивидуально [5,6,7,8].

Раньше, при выявлении сахарного диабета, пытались снизить уровень сахара сначала диетой и физическими нагрузками, фитотерапией в течение 3 месяцев. В настоящее время пациенту сразу назначаются сахароснижающие препараты, т.к. когда выявляется диабет, то у человека, как правило, уже имеются начальные признаки осложнений, поскольку он прожил с повышенным уровнем сахара не один год[4,9]. В случае компенсации гипергликемии и достижения целевых значений гликированного гемоглобина возможен постепенный уход от лекарственных средств, с обязательным контролем уровня сахара и обратный возврат в случае неудачи[3].

В зависимости от воздействия на звенья патогенеза СД выделяют несколько групп лекарственных средств: препараты, усиливающие секрецию инсулина, которые стимулируют синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы (препараты сульфанилмочевины и несульфанилмочевины (глиниды)); препараты, снижающие резистентность тканей к инсулину, которые понижают образование глюкозы в печени, а также усиливают утилизацию глюкозы

козы тканями (бигуаниды и тиазолиндионы); препараты, подавляющие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы α -люкозидазы) и препараты, потенцирующие глюкозозависимую секрецию инсулина и снижающие глюкозозависимую секрецию глюкагона (инкретомиметики и ингибиторы ДДП-IV).

Кроме выбора самого препарата, на течение и выбор стартовой схемы лечения СД 2 типа влияет такой показатель как гликированный гемоглобин (HbA1c). Благодаря этому показателю можно сделать выбор между назначением одного препарата, комбинации препаратов или же инсулина.

Если HbA1c 6,5-7,5%, то лечение начинают с одного препарата, выбрав препарат по критерию, который описан выше. Если HbA1c 7,6-9,0%, то назначают комбинацию из 2-х или 3-х препаратов. Если HbA1c более 9,1%, то назначается инсулин, поскольку эффективности от препаратов не будет [1, 4, 5, 10, 11, 12, 13].

С целью снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений уровень HbA1c должен быть менее 7% [2,6]. Эффективность лечения и прогноз заболевания оценивается по гликированному гемоглобину [10,11,13], целевые уровни гликированного гемоглобина указаны в таблице.

Таблица

Наличие осложнений или риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Наличие осложнений	Уровень гликированного гемоглобина, %		
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0	<7,5	<8,0

На сегодняшний день перед началом медикаментозной терапии необходимо определить индивидуальное целевое значение уровня HbA1c конкретного пациента, и каждые три месяца определять этот показатель для оценки эффективности лечения.

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД в России, а также алгоритмам IDF (2011 г.) и ADA/EASD (2012 г.), предложено 3 варианта стартовой терапии в зависимости от уровня гликированного гемоглобина [10, 12].

Процесс подбора препарата складывается с трех этапов: стартовая терапия и два этапа интенсификации терапии с интервалом не менее 6 месяцев между каждым из этапов. При выборе препарата необходимо учесть следующие факторы: ожидаемая сахароснижающая эффективность, риск гипогликемий, масса тела, возраст, наличие сосудистых осложнений, наличие сопутствующей патологии, длительность диабета.

Препараты первого ряда для старта терапии при уровне HbA1c 6,5-7%: метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1(аГПП-1). Альтернативные препараты для стартовой терапии: препараты СМ, глиниды, тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Кроме того, на выбор препарата могут влиять: удобство использования, предполагаемая степень приверженности пациента к лечению, стоимость препарата. Приоритет в этой клинической ситуации должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. В случае достижения индивидуальных целей метаболического контроля или снижения уровня HbA1c более чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения, используемую ранее терапию следует продолжить.

При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения на втором этапе необходимо назначение комбинации 2-х препаратов, обладающих взаимодополняющим механизмом действия.

3-й этап – дальнейшая интенсификация терапии (комбинация 3-х препаратов или инсулинотерапия). Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее, чем через 6 мес. после 2-го этапа. В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля данную терапию следует продолжить. Если двойная терапия оказалась недостаточно эффективной, даже при использовании обоих компонентов в максимально эффективной дозе, то назначается тройная комбинация или инсулинотерапия.

В лечении, исходя из конкретной ситуации, могут быть использованы любые сочетания препаратов (в том числе инсулин), кроме нерациональных комбинаций. В тройной комбинации в зависимости от исходной клинической ситуации вторым и третьим компонентами могут быть препарат инкретинового ряда (иДПП-4 или аГПП-1), или препарат СМ/Глинид, или в отдельных случаях ТЗД (исключая нерациональные сочетания). Препараты инкретинового ряда являются предпочтительным компонентом комбинированной терапии с учетом их профиля безопасности, низким риском гипогликемий и потенциальным снижением веса.

Стартовая терапия при уровне гликозилированного гемоглобина 7,6-9%: комбинация 2-х сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни – инсулинорезистентность и секрецию инсулина. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1 или СМ (глиниды). Назначение комбинаций метформина с иДПП-4 или аГПП-1 предпочтительно у лиц, входящих в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, поскольку именно такие комбинации характеризуются минимальным риском гипогликемий. Эти же комбинации наиболее оправданы у лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение. У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (при значениях HbA1c более 8,5%) предпочтение отдается комбинации метформина с ПСМ или с инсулином. На этапе интенсификации лечения в случае достижения индивидуальных целей метаболического контро-

ля или снижении уровня HbA1c более чем на 1,0% от исходного за 6 мес наблюдения, используемую ранее комбинированную терапию следует продолжить. Если нет ожидаемого результата, на 2-м этапе необходимо назначение комбинации 3-х препаратов, одним из которых может быть инсулин. В любой комбинации трех препаратов рекомендуется использование метформина (при отсутствии противопоказаний).

Решение о дальнейшей интенсификации терапии (3-й этап подбора) должно быть принято не позднее, чем через 6 мес после 2-го этапа. В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля применявшуюся ранее комбинацию 3-х сахароснижающих препаратов следует продолжить. При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 1,0% от исходного за 6 мес. рекомендуется инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию [10,11,12].

После подбора группы лекарственных средств, исходя из вышеприведенного алгоритма, приступают к подбору дозы. Для этого оценивается постпрандиальная гипергликемия (повышение уровня сахара после еды через 2 часа) и гипергликемию натощак (повышение сахара не зависимо от приема пищи, за счет глюкозы, которая выделяется печенью)[13, 14].

Для оценки адекватности принимаемой дозы препарата недостаточно измерять уровень глюкозы натощак. Необходимо измерять сахар в крови через 2 часа после еды. Он не должен быть выше 7,8 ммоль/л. Натощак нужно стремиться к нормальным показателям 3,3-5,5 ммоль/л, но не более 6,0 ммоль/л.

Во время подбора дозы пациенту необходимо есть практически одно и то же, что-нибудь простое и нейтральное и, поначалу, необходимо записывать в дневник показатели уровня глюкозы, все что съедено, физические нагрузки, необычные ощущения, а также принимаемые лекарственные средства.

Необходимо помнить, что препараты, которые стимулируют поджелудочную железу, вызывают резкий выброс инсулина в течение нескольких минут после еды, тем самым, этот инсулин усваивает ту глюкозу, которая быстро всосалась сразу после еды, а потому должны приниматься за несколько минут до еды. То есть они устраняют постпрандиальную гликемию. А препараты, которые ликвидируют инсулинорезистентность, принимаются после еды, тем самым усваивая медленно всасываемые углеводы, а также глюкозу, которая вырабатывается печенью в течение суток. Они ликвидируют гипергликемию натощак.

Поэтому, смотря на уровень сахара после еды, мы можем оценить эффект первой группы, а до еды и на ночь – эффективность дозы второй группы.

Необходимо отметить что, препараты для лечения СД 2 типа максимальное свое действие оказывают не сразу, а только лишь через 2 недели, в среднем. По истечении этого срока начинают коррекцию дозы препаратов и прежде всего с нормализации гликемии натощак, т.е. утром натощак. Если у пациента в течение нескольких измерений она в норме, то это означает, что доза подобрана правильно.

Если уровень гликемии превышает показатели нормы, то следует пересмотреть дозу ночного препарата или начать его прием. Назначают на ночь

препараты метформина и тиазолиндиона, т.к. они устраняют гипергликемию натощак. После смены дозировки лучше подождать в течение недели, пока эта доза окажет свое максимальное действие. После можно посмотреть в течение нескольких дней уровень сахара утром. Когда у пациента утром уровень сахара в норме, тогда можно приступать к компенсации завтрака. Определяется сахар в крови через 2 часа после завтрака, если он больше 7,8 ммоль/л, то это означает нехватку препарата, который убирает постпрандиальную гипергликемию, таких как глибенкламид, гликлазид и пр. Когда нормализуется и этот показатель, можно оценивать компенсацию в обед и ужин. Не следует увеличивать дозу утреннего препарата, поскольку можно вызвать гипогликемию. Это одно из негативных моментов вышеупомянутых препаратов. А вот у метформина или пиоглитазона таких побочных эффектов нет, поэтому их порой назначают каждый раз после еды. В ночь пациент должен уходить с нормальным уровнем сахара, который будет поддерживать ночная доза метформина.

Данные рекомендации ориентировочны и доза препаратов подбирается индивидуально. Когда будут подобраны все дозы, можно будет периодически измерять уровень сахара и гликированный гемоглобин [11].

Подбор адекватной сахароснижающей терапии и достижение желаемой степени компенсации заболевания у больных СД2 представляют определенные сложности. Это обусловлено значительной гетерогенностью СД2, которая затрудняет поиск патогенетического лечения в каждом конкретном случае [5, 9, 11, 15].

Выводы

Исходя из данного обзора, можно сказать, что в арсенале врачей есть множество препаратов для лечения СД 2-го типа, но надо умело подбирать и использовать те или иные средства, учитывая фармакологическое действие, совместимость, побочные эффекты, противопоказания, особенности применения. Достижение благоприятного уровня гликемии позволит уменьшить количество осложнений, улучшить течение заболевания и, в конечном итоге, должно снижать смертность пациентов страдающих СД [3, 10, 12].

Список использованной литературы

1. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / A. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
2. Meier, M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies [Text] / M. Meier, M. Hummel // Journal: Vascular Health and Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 859-71
3. Vigersky, R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / R.A. Vigersky // J. Diabetes Sci. Technol. – 2011. – Vol. 5. – P. 245-250.
4. Dailey, G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes [Text] / G. Dailey // Clin. Ther. – 2011. – Iss. 33. – Vol. 6. – P. 665-78.
5. ADA Standards of medical care in diabetes–2011 [Text] // Diabetes Care. – 2011. – Vol.34. – Suppl. 1. – P. 11–61.

6. Akalin, S. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control [Text] / S. Akalin [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol.63. – P.1421–1425.
7. Anderson, J.W. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with metaanalysis of clinical studies [Text] / J.W Anderson., C.W. Kendall, D.J. Jenkins // *J. Am Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. –P. 331–339.
8. Klein, S. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition [Text] / S. Klein, N.F. Sheard, X. Pi-Sunyer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2067–2073.
9. Nathan, D.M. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P.193–203.
10. Petunina, N.A. Individualnyiy podhod k lecheniyu bolnyih saharnyim diabetom 2-go tipa [Text] / N.A. Petunina, L.V. Truhina, E.I. Sinitsyina // *RMZh.* – 2013. – N.28. – S. 1412.
11. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom [Text] / I. I. Dedov, M.V. Shestakova.– [6-e izd.]. – M. – 2013.
12. Nedosugova, L.V. Diagnostika i lechenie saharnogo diabeta 2 tipa [Text]/ L.V. Nedosugova. – M., 2013.
13. Yu, P.C. The importance of glycated haemoglobin (HbA(1c)) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / P.C. Yu., Z. Bosnyak, A. Ceriello // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Iss. 89. – Vol.1. – P.1-9.
14. Laakso, M. Glucose control in diabetes: which target level to aim for? [Text] / M. Laakso , H. Cederberg // *J. Intern. Med.* – 2012. –Vol. 272(1). – P.1-2.
15. Skyler, J.S. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [Text] / J.S. Skyler [et al.]// *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. –P. 187–192.

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА САПОЖНИКОВИЯ РАСТОПЫРЕННАЯ ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) ПРОТИВ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ СУСТАВОВ, ВЫЗВАННОГО КОЛЛАГЕННОМ (ВСВК)

Цэрэнсоном Гундэгмаа¹, Нямбаяр Халиун¹, Доржсурэн Нарантунгалаг¹,
Чултэмсурэн Ероолт¹, Готов Чойжамц¹

Кафедры Фармакологии
Монгольский Государственный Медицинский Университет

Актуальность исследования

Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) – многолетнее травянистое кустистое растение с высотой 30-80 см. Стебель растения от основания сильноветвистый, корень вертикальный, длинный; главного зонтика на растении выделить нельзя. В корнях обнаружены тритерпеноиды (цимифугин, 0-гликозилцимифугин), стероиды (бета-ситостерин, бета-Д-гликозид бета-ситостерин), кумарины (аномалии, ксантотоксин, скополетин, псорален, бергаптен, императорин, феллоптерин, дельтоин) и хромоны.

На сегодняшний день одна из самых распространенных болезней, поражающих суставы ревматоидный артрит. По статистике, от него страдает каждый сотый житель на Земле. Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) вошла в Монгольскую красную книгу и зато очень широко используется в Монгольской народной медицине как ранозаживляющее, жаропонижающее средство^{2,7}. В китайской народной медицине порошок приготовленный из этого растения входит в состав лекарственных смесей для лечения лепры; и местно (для аппликации) используется при опухолях.

Цель исследования

Цель настоящей работы явилась изучение влияние Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) против патологической модели воспаления суставов, вызванного коллагенном.

Научная значимость и новизна результатов

Впервые в Монголии экспериментально показано, что водные извлечения из подземной части Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) обладают выраженной противовоспалительной активностью.

Выявлено, что водные извлечения из подземной части Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) проявляют ранозаживляющие и гастрозащитные свойства.

Научно-практическая ценность работы

Результаты экспериментальных исследований служат основанием для разработки новых лекарственных препаратов из подземной части Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*) в качестве профилактического и терапевтического средства при заболеваниях, в основе которых лежит воспаление разной степени интенсивности.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 60 беспородных мышах-самках с исходной массой 30-36 г. Животные первой категории получены из коллекционного фонда. Все животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, для экспериментальных и научных целей^{1,3-6}.

Объектами исследования являлись настойки Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)), полученные из подземной части в соотношении растительное сырьё : экстрагент – 1:10. Надземная часть изучаемого растения была собрана в окрестностях Дорнод аймага в августе 2012г. Собранное сырьё сушили в тени в проветриваемом помещении, влажность высушенного сырья определяли по методике, представленной в Монгольской Государственной фармакокопии I-ого издания (2012).

Водные вытяжки из подземной части Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)) вводили внутривенно через зонд профилактическим и/или лечебным курсом.

Результаты исследования

С 1-го дня начала лекарственного лечения по 60-ый день, масса тела мышей, подопытной группы, где был использован Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)) в среднем увеличилась на 5.47гр. А масса тела мышей группы, для которых с первого дня опытов был использован Салицилат натрия, увеличилась в среднем на 3.92гр. В сравнении группы с возникшим воспалением, с группой лечения Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)) и с группой Салицилата натрия наблюдаются изменения массы, имеющие вероятность статистической достоверности (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнение массы тела групп в 1-ый и 60-ый день

Переменная зависимость	Группа	SD	Интервал 90% достоверности		Значение (p)
			Минимальное	Максимальное	
1-ый и 60-ый день	Контроль	0.74	4.84	6.39	0.0008
	CP	1.33	-6.98	-5.08	0.0001
	CH	2.03	-5.17	-2.25	0.00002

Примечание: CP – Сапожниковия растопыренная, CH – Салицилат натрия

Кроме этого, при проверке изменений с статистической достоверностью в измерениях массы по каждой группе лечения в 1-ый и 60-ый дни, масса мышей групп, где были использованы Сапожниковия растопыренная ($p < 0.0001$) и Салицилат натрия ($p < 0.00002$) увеличилась с статистическим значением, а масса мышей контрольной группы уменьшилась с статистической достоверностью.

Результаты гистологического анализа ВСВК

Гистологический рисунок суставов контрольной группы, где была образована патологическая модель воспаления показал прорастание соединительной ткани на поверхности суставов, образование разрыва костей и хрящей, их стру-

ктура была нарушена, были выявлены проявления воспаления, кроме этого жидкость некоторых суставов была уменьшена, межганглионарное расстояние сократилось, что говорит о возникновении воспаления суставов. В гистологическом рисунке животных, в отношении которых был применён препарат Сапожниковия растопыренная видно, что интенсивность воспаления малая, нет нарушений структуры ткани костей и хрящей, что показывает положительное влияние лечения данным препаратом.

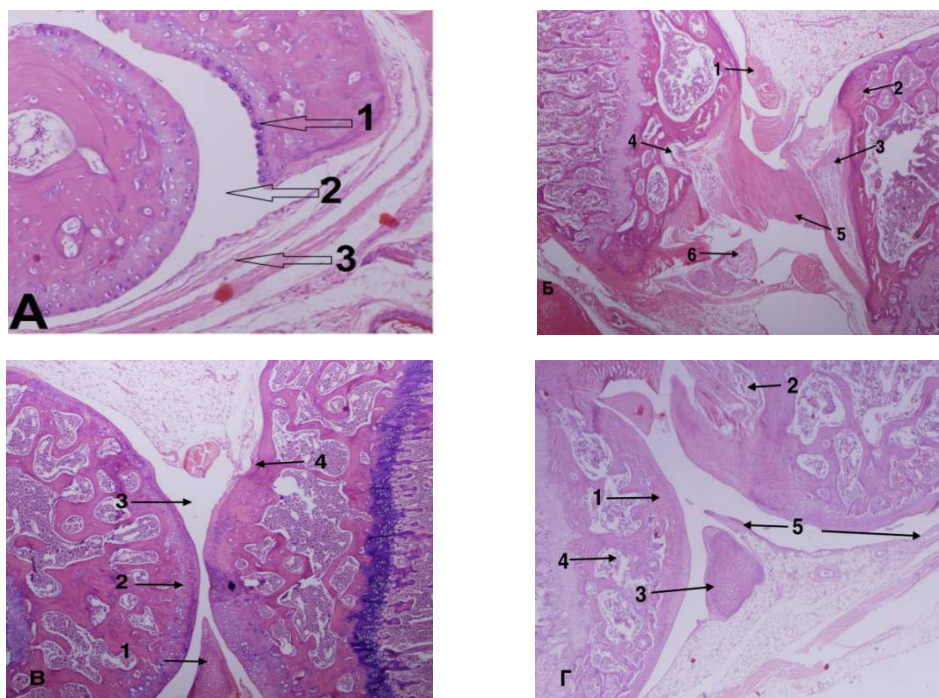


Рис. 1. Рисунок тканей суставов подопытных животных.

А. Гистология суставов здоровой мыши. 1. Суставной хрящ, 2. Межганглионарное расстояние, 3. Синовиальное покрытие.

Б. Контрольная группа. 1. Сверхразрастание клеток синовия, 2. Поверхность хряща, разъедаемого паннусом, 3. Флегмона воспалительных клеток, 4. Разрушение структуры поверхности сустава, 5. Прорастание новой соединительной ткани на поверхности сустава, потеря своей формы и очертания. 6. Флегмона воспаления.

В. Группа с применением Сапожниковия растопыренная. 1. Сверхразрастание клеток синовия, 2. Суставной хрящ, 3. Межганглионарное расстояние, 4. Разъедание поверхности хряща паннусом.

Г. Группа с применением Салицилата натрия. 1. Суставной хрящ, 2. Нарушение структуры поверхности сустава, 3. Сверхразрастание клеток синовия, 4. Костный мозг, 5. Флегмона воспаления (Краска: Гематоксилин-Эозин. Увеличение 10x10).

Обсуждение

Масса тела мышечной группы с применением препарата Сапожниковия растопыренная в среднем увеличилась на 5.47гр, масса тела мышечной группы с применением Салицилата натрия на 3.92гр, и по сравнению с мышцами

здоровой группы было выявлено снижение массы тела, со статистической достоверностью. А масса тела мышей контрольной группы уменьшилась с статистически достоверной вероятностью. В процессе исследования, масса подопытных мышей не только была ниже чем массы здоровых мышей, но и в отношении внешних проявлений и шерсть стала беспорядочной, взъерошенной, они стали сонными, что соответствует результатам исследовательской работы, проведённой Б.Хонгорзул и С.Чимэдцэрэном (2013 г.).

До начала проведения исследования влияния лекарства, на 21-ый день, из каждой группы, произвольным выбором из каждой группы были выбраны по 2 мыши, забиты и проведены исследования тканей суставов, и проверено наличие возникновения модели воспаления. Оценка повреждений суставной ткани в соответствии с критериями показало, что в суставной ткани мышей здоровой группы не возникло каких-нибудь патологических изменений, а идентичное с контрольной группой ВСВК в мышцах, групп с использованием Сапожниковия растопыренная и раствора Салицилата натрия показывает, что в данных 3-х группах возникла модель ВСВК⁶.

По исследованиям Шин-Яо Чена и Чао-Лиан Ву, по гистологическому анализу суставов подопытных животных на 16-ый день были выявлены нарушения клеток хрящей и костей, флегмоны с клетками воспаления, что сходны с результатами нашего исследования⁷.

Выводы

1. Масса тела мышей подопытной группы с применением препарата Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)) в среднем увеличилась на 5.47гр, масса тела мышей группы с применением Салицилата натрия на 3.92гр и по сравнению с мышами здоровой группы, у которой масса тела снизилась. В результате лечения группы с применением Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)) масса тела мышей значительно увеличилось, и общее состояние их тела нормализовалось, что даёт возможность заключить, что данный лекарственный препарат показал положительное влияние.

2. При сравнении действия препарата Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) *Schischk*)) с контрольной группой, в результате лечения интенсивность воспаления снизилась, степень повреждения тканей снизилась, межганглионарное расстояние уменьшилось в малой степени, что показывает эффективность лечения воспаления.

Литература

1. David. D, Brand. Collagen induced arthritis. Nature protocols. Vol. 2 No.5, 1269-1275
2. Edwards J.C.W, Pettipher E.R. (Eds). Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis, Academic Press, San Diego, CA, 1995, pp. 431-446
3. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 423 (6937) 2003. 356-361
4. Rindfleisch J.A and Muller D., «Diagnosis and management of rheumatoid arthritis» American Family Physician, vol.72, no. 6, pp. 1037-1047, 2005

5. Sandra J., Bin L., Geng Z., et al. Deacetylase inhibition increases regulatory T cell function and decrease incidence and severity of collagen-induced arthritis. *Exp Mol Pathol.* 2009;87(2);99-104
6. Schwab J.H. Bacterial cell-wall induced arthritis; models of chronic recurrent poly-arthritis and reactivation of mono-articular-arthritis, in; B.Henderson,
7. Shih-Yao C, Chao-Liang W, Chi-Chen L et al. Amelioration of CIA through CD+T cell apoptosis and synovial IL-17 reduction by indoleamine 2, 3-dioxygenase gene therapy. *Human Gene Therapy.* 2011;22;145-154

РОЛЬ ТАРГЕТНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПІДВИЩЕННІ БЕЗПЕКИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Чопорова О.І., Шевченко О.С., Степаненко Г.Л.
Харківський національний медичний університет,
Україна, м.Харків

Ускладнення медикаментозної терапії хворих на туберкульоз є однією з найважливіших причин недостатньої її ефективності. Токсичні ураження печінки є нерідко ускладненням медикаментозної терапії у фтизіатрії (від 13,5 до 65,5%). Взаємообтяжуючий вплив туберкульозу та патології печінки, необхідність тривалого використання протитуберкульозних препаратів (ПТП) створюють умови для розвитку медикаментозних ускладнень в процесі лікування. Профілактика і усунення побічних ефектів ПТП – надзвичайно важливий компонент лікування хворих на туберкульоз [3, 4, 5].

Лікувальна тактика при медикаментозному ураженні печінки залишається досить обмеженою гепатопротекторами групи розторопші плямистої або есенціальних фосфоліпідів, які мають досить вузький спектр фармакологічних властивостей і, в умовах підвищеної медикаментозного навантаження у хворих на туберкульоз, часто виявляються недостатньо ефективними, можуть сприяти зростанню холестазу і ферментативної гіперактивності клітин печінки, не впливають на патогенетичні чинники і наслідки порушень судинної регуляції, які визначають клінічну ефективність застосування гепатопротекторів. Продукти життєдіяльності мікобактерій туберкульозу, а також ендотоксини, які утворюються при казеозному розплавленні тканин, можуть викликати імунодепресивний вплив, призводячи до виснаження і блоку елементів ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС) печінки [4]. Залишається невивченим вплив порушень внутрішньопечінкової гемодинаміки хворих на туберкульоз легень на переносимість та ефективність лікування. Встановлене порушення синтезу незамінних амінокислот у печінці, зокрема глутамінової кислоти і аргініну, у гостру фазу туберкульозного запалення дозволяє припустити доцільність їх застосування; ефективність вітчизняного гепатопротектору аргініну глутамату для нормалізації МЦР печінки у фтизіатрії досі не була вивчена.

Мета. Вивчити типи побічних реакцій при різному стані внутрішньопечінкової гемодинаміки, оцінити вплив цих змін на інволюцію туберкульозного запалення і ефективність лікування; оцінити ефективність застосування аргініну глутамату при різних типах порушень МЦР печінки.

Матеріали і методи. Під спостереженням було 128 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень (ВДІТЛ), серед яких було 83 (64,8%) чоловіків. Середній вік хворих становить $(37,8 \pm 13,4)$ років. Діагноз ВДІТЛ був встановлений на підставі даних анамнезу, комплексного клініко-лабораторного та рентгенологічного обстежень. Всі хворі отримували стандартизовану антимікобактеріальну терапію [9]. За результатами реогепатографії (РГГ) на діагностичному комплексі «Сфера» за методом Ю.Т.Пушкарь (1977) [2] згідно даних попередніх досліджень [8], маркерами порушень мікроцирку-

ляторного русла (МЦР) печінки є час максимального кровонаповнення (інтервал В-D) і тонус судин малого та середнього калібру (ПТСМ), за якими судили про тонус судин печінки. Всі пацієнти були розподілені на 2 контрольні групи. У I-у групу включені 41 хворий, у яких за даними РГГ встановлена гіпокінетична дистонія судин (ГКДС-1) МЦР печінки, у хворих II-ої групи (32 хворих) – гіперкінетична дистонія судин (ГКДС-2) МЦР печінки. Середні значення досліджуваних показників РГГ, визначених за результатами обстеження 15 практично здорових осіб (7 чоловіків та 8 жінок), дорівнювали: інтервал В-D ($0,17 \pm 0,035$)с, ПТСМ – ($11,0 \pm 1,41$). Критерії виключення: патологія гепато-біліарної і серцево-судинної систем, перенесений вірусний гепатит в анамнезі, наявність у крові Hbs-Ag. Гепатопротектор аргінін глутамат був призначений курсом 26 днів хворим основної групи при виявленні визначених маркерів порушень МЦР печінки: 30 хворим при ГКДС-1 і 25 хворим при ГКДС-2.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. Для оцінки статистичної залежності двох рядів спостережень використовували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (r).

Результати і обговорення

У цілому, характер туберкульозного процесу у хворих з ГКДС-1 і з ГКДС-2 МЦР печінки був майже однаковий, з незначно більш важкими ознаками захворювання (поширеним (більше 2-х сегментів), деструктивним процесом, бактеріовиділення та бронхо-легеневі симптомами) при ГКДС-1 судин печінки. При цьому, характер змін тонусу судин не впливав на відхилення показників запалення у клінічному аналізі крові. До того ж, серед осіб з ГКДС-1 судин печінки було більше жінок ($p < 0,05$) і менше пацієнтів, схильних до вживання алкоголю ($p < 0,01$). Це вказує на те, що МЦР печінки може частково відображати тяжкість ВДІТЛ, а достовірніше – порушення регуляторних функцій організму, безпосередньо не пов'язаних із запальним процесом, який характеризує деякі загальні принципи активізації на рівні цілого організму і збігається з характером асиметрії при інших захворюваннях [1]. Встановлено, що токсичні побічні реакції на 1-му місяці лікування виникали при ГКДС-1 МЦР печінки в 2 рази частіше, ніж при ГКДС-2 ($p < 0,05$) (табл. 1).

Вірогідність розвитку алергічних і токсико-алергічних реакцій виявилася вище при ГКДС-2, ніж при ГКДС-1. Про більшу частоту токсичних реакцій на 1-му місяці лікування, а алергічних реакцій – на 2-му місяці згадується і в інших дослідженнях [3]. Вважається, що порушення функціонального стану органів, відповідальних за метаболізм препаратів, сприяють розвитку токсичних реакцій на 1-му місяці лікування [4,5]. Алергічні і токсико-алергічні побічні реакції є результатом активації імунopatологічних реакцій, і можуть виникати на 2-4 тижні лікування [6]. Ймовірно, зміни МЦР печінки можуть закономірно впливати на частоту появи побічних реакцій: токсичні реакції – при ГКДС-1 печінки і перевантаженні РЕС продуктами розпаду і порушеного метаболізму; алергічні реакції – через накопичення в крові циркулюючих імунних комплексів, які потребують утилізації.

Частота виникнення побічних реакцій протягом 2 місяців лікування при початково різному тонусі судин печінки

Показник	Тонус судин МЦР печінки до лікування	
	Гіпокінетична дистонія судин печінки (n=41)	Гіперкінетична дистонія судин печінки (n=32)
Відсутні побічні реакції	53,60±0,07	53,12±0,08
Токсичні	26,82±0,07*	12,50±0,05
Токсико – алергічні	7,31±0,04	15,60±0,06*
Алергічні	14,60±0,05	21,80±0,07*
Виявлена на 1-ий місяць	34,14±0,07	25,00±0,07
Виявлена на 2-ому місяці	2,43±0,02	15,60±0,06*

Примітка.*– $p < 0,05$ – достовірність різниці між групами порівняння.

Згідно аналізу кореляційних зв'язків інтервалу В-Д, ПТСМ протягом першого місяця лікування та якістю остаточного розсмоктування інфільтрації легень виявлена стійкий зворотній кореляційний зв'язок, достовірний за інтервалом В-Д ($r_0 = -0,29$, $p < 0,05$; $r_1 = -0,24$, $p < 0,05$), яка свідчить про формування неповного розсмоктування інфільтрації легень при зниженні максимального кровонаповнення печінки. При ГКДС-2 МЦР печінки повна інволюція запалення легень зареєстрована в 1,6 разів ($p < 0,05$) частіше, ніж при ГКДС-1. Можливо, при ГКДС-1 МЦР печінки повільніше відбувається розсмоктування інфільтрації легень через пригнічення білок-синтетичної функції печінки та синтезу фосфоліпідів *de novo*, необхідних для репарації легеневої паренхіми, ніж при ГКДС-2.

Встановлено, що ГКДС-1 МЦР печінки від початку лікування хворих на туберкульоз легень негативно впливає на її ефективність. Збереження підвищеного тонусу судин МЦР печінки з 2-го місяця лікування не сприяє нормалізації функції печінки та лікуванню туберкульозу легень (табл.2).

Згідно наших спостережень, результати лікування туберкульозу легень і функція печінки мають зворотну залежність: при ГКДС-2 більш успішному лікуванню туберкульозу (у 80,0% хворих) відповідає менш успішна нормалізація функції печінки (у 70,0% хворих) ($p < 0,05$), для ГКДС-1 навпаки (53,6% і 70,7% хворих, відповідно). Якщо врахувати, що при туберкульозі лівої легені виявлена тенденція до ГКДС-1, а при правобічному процесі – до ГКДС-2, і різні особливості біохімічних зрушень функції печінки за значною кількістю показників, представлених раніше [7], результати комплексної оцінки впливу змін МЦР печінки на ефективність лікування туберкульозу легень і функцію печінки заслуговують на увагу. Отже, виявлені порушення кровообігу печінки на рівні МЦР є вагомими чинниками порушення функції печінки, предикторами побічних реакцій, впливають на характер остаточного розсмоктування інфільтрації легень та ефективність лікування туберкульозу, що підкреслює важливість врахування стану внутрішньопечінкової гемодинаміки хворих на туберкульоз легень при виборі гепатопротекторів. Встановлено, що гіперкінетична дистонія судин пе-

чінки усувається курсом аргініну глутамату у $(80,0 \pm 9,2)\%$ хворих, гіпокінетична дистонія судин печінки – у $(52,6 \pm 18,7)\%$ хворих.

Таблиця 2

Кореляційний аналіз показників РГГ, ефективності лікування хворих на туберкульоз легень і нормалізацію функції печінки

Показник РГГ		Вилікування туберкульозу легень		Нормалізація функції печінки	
В-D,c	0 міс.	r	0,33	0,10	
		p	<0,05	>0,05	
	1 міс.	r	0,25	0,18	
		p	<0,05	>0,05	
	2 міс.	r	0,24	0,18	
		p	<0,05	>0,05	
ПТСМ	0 міс.	r	0,20	0,08	
		p	<0,05	>0,05	
	1 міс.	r	0,08	0,20	
		p	>0,05	<0,05	
	2 міс.	r	-0,27	-0,26	
		p	<0,05	<0,05	

Примітка. r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність виявленої кореляційного зв'язку.

Висновки

1. Зміна стану МЦР печінки частково відображає тяжкість ВДІТЛ, а більшою мірою – порушення регуляторних функцій організму, безпосередньо не пов'язаних із запальним процесом.

2. Гіпокінетична дистонія судин МЦР печінки є передумовою токсичних побічних реакцій і неповного розсмоктування інфільтрації легень, гіперкінетична дистонія судин – токсико-алергічних або алергічних реакцій і більш повної інволюції патології легенів.

3. Виявлений зворотній зв'язок між ефективністю лікування ВДІТЛ і функцією печінки: при гіперкінетичній дистонії мікроциркуляторного русла печінки більш успішному лікуванню захворювання легень відповідає менш повна нормалізація функції печінки, для гіпокінетичної дистонії – навпаки.

4. Встановлено, що гіперкінетична дистонія судин печінки усувається курсом аргініну глутамату у $(80,0 \pm 9,2)\%$ хворих, гіпокінетична дистонія судин печінки – у $(52,6 \pm 18,7)\%$ хворих.

Література

1. Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека / Н. Н. Брагина., Т. А. Доброхотова – М.: Медицина, 1981. – 288 с.
2. Логинов А.С. Реограмма печени в норме и патологии / А.С. Логинов, Ю.Т. Пушкаръ // Тер.архив. – 1962. – Т.34 – №3. – С.81–87.

3. Мишин В.Ю. Лекции по фтизиопульмонологи / В.Ю. Мишин, Ю.Г. Стрелис, В.И. Чуканов и др. – М.: Мед.информ. агенство, 2006. – 310с.
4. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени / Т. Е. Полунина // Лечащий врач. – 2005. – № 3. – С. 69–72.
5. Фещенко Ю.И. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю.И. Фещенко, С.А. Черенько, В.И. Мальцев и др. // Укр. мед. часопис. – 2008.–№3(65) – С.117–125.
6. Чуканов В.И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В.И.Чуканов //Рос. мед. журн. – 2001. – №9(21). – С. 954–959.
7. Зайцева С.І. Реографічна оцінка порушень функції внутрішньо-печінкової гемодинаміки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / С.І. Зайцева, О.І. Чопорова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – №4. – С. 12–15.
8. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги». Туберкульоз: наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091.– 167с.

СПАЗМОБРЮ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Щербинина М.Б.

Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых,
г. Днепропетровск

Препарат Спазмобрю бельгийской фармацевтической компании «Брю-фармэкспорт» достаточно давно известен на рынке Украины. Это признанный спазмолитик широкого применения, позволяющий эффективно купировать болевой синдром и ряд диспептических проявлений, связанных с разнородной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также улучшать качество выполнения эндоскопических лечебно-диагностических процедур.

Известна определенная взаимосвязь между абдоминальной болью и сократительной активностью гладкомышечной ткани, входящей в структуру стенки пищеварительного тракта, желчных и панкреатических протоков. Чрезмерное сокращение или, наоборот, чрезмерное растяжение этих мышечных волокон приводит к возникновению болевых ощущений, поскольку в них локализируются болевые рецепторы. Итак, универсальным патофизиологическим эквивалентом хронической боли в животе служит спазм гладких мышц. Это объясняет особенности выбора медикаментозных препаратов. Именно спазмолитические препараты прочно удерживают лидирующие позиции при лечении боли слабой и средней интенсивности. Действующее вещество Спазмобрю – скополамина бутилбромид (гиосцина бутилбромид) является конкурентным антагонистом ацетилхолина в парасимпатических нервных окончаниях, блокирует влияние ацетилхолина на постганглионарные мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры внутренних органов брюшной полости [1]. Эффективность препарата при гастроэнтерологической патологии связана преимущественно с его избирательным спазмолитическим действием на органы ЖКТ в сочетании со снижением секреции пищеварительных желез, включая слюнные [2, 3].

Препарат частично абсорбируется после перорального приема (8%); системная биодоступность менее 1%. Несмотря на низкую концентрацию в крови, достаточно высокая концентрация скополамина бутилбромида и его метаболитов определяется локально в местах действия препарата в пищеварительном тракте, в том числе печени и желчных путях. Слабо связывается с белками плазмы крови (10%). Период полувыведения из плазмы представляет 1–2 ч. Метаболизируется преимущественно в печени, выводится с желчью и мочой в неизменном виде.

На фармацевтическом рынке Украины Спазмобрю представлен в 2-х формах выпуска: таблетки (10 мг) и ампулы для парентерального введения (2 мл 20 мг). Препарат назначают детям от 6 лет из расчета суточной дозы 0,3 – 0,6 мг/кг в 2-3 раза в день, максимальная суточная доза 1,5 мг/кг; взрослым – таблетки 10-20 мг 3-5 раз в сутки, ампулы по 2-4 мл 2-3 раза в сутки; максимальная суточная доза не более 100 мг.

В клинической практике используются различные способы введения Спазмобрю: перорально, внутримышечно (в/м) по 20 мг (с интервалом 2 часа); внутривенно (в/в) капельно по 20 мг на 400 мл 0,9% физраствора (интервал введения 2 часа); сочетанное введение 20 мг в/м и 20 мг на 400 мл 0,9% физраствора в/в. Действие Спазмобрю проявляется через 5–10 мин. с момента в/м введения препарата и через 1–2 мин. при его в/в введении. По отзывам большинства врачей спазмолитический эффект наступает «на кончике иглы». Сочетанное в/м и в/в введение препарата Спазмобрю приводит к быстрому и более выраженному спазмолитическому эффекту по сравнению с введением препарата только в/м или в/в.

Заслуживает внимания тот факт, что препарат имеет высокий профиль безопасности. В терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер, с чем связано в отличие от атропина отсутствие отрицательного влияния на центральную нервную систему (ЦНС). Ацетилхолинергическое действие менее выражено, чем у других холиноблокаторов, в частности, у атропина. Максимальное влияние на слюновыделение – в 10 раз меньше активности атропина. По влиянию на частоту сердечных сокращений в 35 раз слабее активности атропина. По влиянию на зрительную аккомодацию 1/14 активности атропина. В дозе до 600 мг Спазмобрю не влияет на указанные параметры. Однако необходимо помнить, что препарат не рекомендуется использовать при глаукоме, атонии кишечника, а также у пациентов с гипертрофией или аденомой предстательной железы. В последнем случае это связано со снижением активности детрузора мочевого пузыря.

Важно отметить, что Спазмобрю потенцирует холинолитическое действие трициклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов и хинидина. Ослабляет действие антагонистов допаминовых рецепторов. В сочетании с бета – адреноблокаторами может вызвать тахикардию. Антациды, антидиарейные средства, которые содержат каолин или атапульгид; кетоконазол, метоклопрамид ослабляют антихолинергический эффект.

Спазмобрю оказывает выраженное действие на моторную и секреторную функцию желудка, в связи с чем находит применение в комплексной терапии функциональной диспепсии, гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), при спастических состояниях и послеоперационной рвоте. Спазмобрю уменьшает давление во внутриспеченочных протоках, поэтому рекомендован для профилактики холестатических гепатитов. Препарат обнаруживает выраженное действие на желчный пузырь, холедох, сфинктер Одди, поэтому показан при холециститах, дискинезиях желчевыводящих путей, спазме сфинктера Одди, при операциях на желчных протоках и печени (уменьшает внутриспеченочное давление, вызванное введением наркотических анальгетиков, в частности, фентанила). Спазмобрю производит многостороннее благоприятное действие при остром и хроническом панкреатитах: уменьшает выработку панкреатических ферментов, снимает спазм Вирсунгова протока и сфинктера Одди, облегчая отток панкреатического сока. Использование Спазмобрю уместно при выраженной спастичности левых отделов ободочной, особенно сигмовидной кишки, что часто наблюдается при синдроме раздраженной

кишки, спастических колитах, сопровождающихся хроническим запором, дивертикулезе толстого кишечника и неспецифическом язвенном колите.

Ниже мы приводим результаты клинического изучения Спазмобрю, подтверждающие целесообразность его использования у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями.

Так, проведены исследования 45 пациентов с диагнозом функциональной диспепсии, верифицированной согласно Римским критериям III. Коррекция функциональных расстройств осуществлялась по действующим клиническим протоколам с использованием препарата Спазмобрю. При этом наблюдалась позитивная динамика клинико-лабораторных показателей пациентов. На фоне приема Спазмобрю нормализовалась фазовая деятельность ЖКТ: уменьшилась длительность второй фазы – фазы нерегулярных сокращений ДПК и третьей фазы – фазы ритмичных сокращений; удлинилась первая фаза – фаза покоя. После лечения отмечалась нормализация кислотообразования в полости желудка, рН находился в пределах $1,40 \pm 0,05$. Таким образом, произошло восстановление моторно-секреторной деятельности ЖКТ. Спазмобрю также эффективно устранял дисфункцию сфинктерного аппарата билиарной системы, в короткие сроки нормализуя нарушенные процессы желчеотделения (уменьшилось время истечения и объем пузырной порции желчи, время закрытого сфинктера Одди, устранено наличие остаточной пузырной желчи в желчном пузыре) [4].

Рациональность использования Спазмобрю для улучшения качества проведения и комфортности для пациента эндоскопического исследования ЖКТ продемонстрирована в работе [5]. Спазмобрю вводили в/м и/или в/в непосредственно перед проведением процедуры, при этом не отмечалось значительное ослабление перистальтики желудка, снижение перистальтической волны на уровне ДПК, выраженного зияния и потери тонуса привратника, а также рефлюкса желчи в желудок.

Показана эффективность использования препарата при проведении эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) с папиллосфинктеротомией при обтурационных желтухах и остром билиарном панкреатите [5]. В данных ситуациях ЭРПХГ направлена на раннее разблокирование протоковых систем панкреатобилиарной зоны. Уменьшение секреции панкреатических энзимов во время и после проведения манипуляции патогенетически обоснованно, поскольку достоверно уменьшает риск возникновения ранних и поздних осложнений [6, 7]. Эту точку зрения поддерживают и авторы работы [8], акцентируя внимание на том, что ЭРПХГ с папиллосфинктеротомией таят большую опасность развития постэндоскопического панкреатита. 12 пациентам в комплекс обычных профилактических мероприятий после таких вмешательств назначали в течение 3 дней Спазмобрю по 80 мг/сут. Ни у одного больного в постэндоскопический период не было зафиксировано болей, гиперамилазурии и признаков постэндоскопического панкреатита.

На примере клинического наблюдения за 181 пациентом показаны результаты использования Спазмобрю в комплексе медикаментозного лечения хирургических пациентов с острой патологией гепатопанкреатобилиарной зоны: острым калькулезным холециститом, острым билиарным панкреатитом, а

также в раннем периоде после проведенных холецистэктомий [8]. В частности, по результатам наблюдений у пациентов, получавших Спазмобрю в дозе 20 мг, болевой приступ вследствие печеночной колики купировался в течение 4,5–6 ч., а в дозе 40 мг – длительность боли не превышала $3,0 \pm 1,2$ ч. По результатам всего объема клинических исследований эффективность от применения препарата отмечена у 92% пациентов. Переносимость Спазмобрю была хорошей, побочные эффекты не наблюдались.

При рассмотрении проблемы энтерального питания пациентов с острым панкреатитом, уместно сказать, что введение Спазмобрю в дозе 20 мг позволяло с минимальными трудностями провести струну-проводник, по которой устанавливается назоюнональный зонд, что важно для поддержания нутритивного статуса пациентов без стимуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы [5].

Заслуживает внимания также опыт использования препарата при проведении эндоскопических исследований толстого кишечника. В/м введение Спазмобрю в дозе 40 мг за 20–40 мин. до начала проведения колоноскопии позволяет существенно улучшить условия инструментального обследования как с точки зрения субъективных ощущений пациента, так и при оценке условий проведения процедуры врачом [5]. Существенное уменьшение болевых ощущений пациента во время обследования облегчает осмотр слизистой, особенно участков за межгаустральными складками, проведение эндоскопа и уменьшает потребность в инсуффляции воздуха.

Изучение абдоминальной боли при хроническом колите [9] показало следующие результаты. На 12 день приема Спазмобрю (peros, в дозе 20 мг 2 раза в день) болезненность при пальпации живота полностью исчезла у 11 (44%) пациентов. У 12 (48%) пациентов болезненность значительно уменьшилась по сравнению с ее интенсивностью до начала лечения. На 21 день лечения у всех пациентов болезненность при пальпации живота не определялась. Благоприятное влияние Спазмобрю на течение воспалительных заболеваний кишечника было отмечено также при использовании препарата в комплексе сочетанного медикаментозного и санаторно-курортного лечения [10]. Спазмобрю назначался 7 дней по 1 амп (20 мг) 2 раза в день в/м, затем 7 дней по 1 табл. (10 мг) 2 раза в день. Анализ эффективности лечения был проведен с учетом клинических симптомов и данных лабораторных обследований (оценка врача) и субъективных показателей (оценка пациента) по 4-х балльной шкале (эффективность очень хорошая, хорошая, средняя, нулевая). По мнению и врачей, и пациентов нулевой результат имел место только в 2-х случаях из 31 представленных. Очень хорошая и хорошая эффективность лечения достигнуты по мнению врачей у 72,4% пациентов, по мнению пациентов в 65,51% случаях.

Таким образом, Спазмобрю является мощным, эффективным, быстро купирующим клиническую симптоматику современным спазмолитиком, который отвечает требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам первой необходимости. Спазмобрю может применяться для проведения лечебно-диагностических процедур, кратковременного симптоматического лечения боли в животе, а также для длительной курсовой терапии заболеваний, проте-

кающих преимущественно со спастическим компонентом. Здесь Спазмобрю выступают в качестве препарата патогенетического лечения и может быть рекомендован для широкого применения как препарат первого выбора в лечении спастической абдоминальной боли.

Литература

1. Hiki N., Kurosaka H., Tatsutomi Y., Shimoyama S., Tsuji E., Kojima J., Shimizu N., Ono H., Hirooka T., Noguchi C., Mafune K., Kaminishi M. Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial // *Gastrointest. Endosc.* – 2003 Apr. – 57 (4). – 475-482.

2. Ciccaglione A.F., Grossi L., Cappello G., Malatesta M.G., Ferri A., Toracchio S., Marzio L. Effect of hyoscine N-butylbromide on gastroesophageal reflux in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001 Aug. – 96 (8). – 2306-2311.

3. Dosda R., Marti-Bonmati L., Ronchera-Oms C.L., Molla E., Arana E. Effect of subcutaneous butylscopolamine administration in the reduction of peristaltic artifacts in 1.5-T MR fast abdominal examinations // *Eur. Radiol.* – 2003 Feb. – 13 (2). – 294-298. (Epub. – 2002 Jun. – 21).

4. Решетиллов Ю.И., Проценко Н.Н., Васильченко Е.Ю., Кузнецова Л.Ф., Богослав Т.В. Коррекция функциональных расстройств органов пищеварения // *Новости медицины и фармации»* (468) 2013 (тематический номер Гастроэнтерология) <http://www.mif-ua.com/archive/article/36768>

5. Когут Л.М., Артющенко М.Е., Квит А.Д., Куновский В.В. Опыт применения скополамина бутилбромидом при проведении эндоскопических исследований желудочно-кишечного тракта // *Новости медицины и фармации* (407) 2012 (тематический номер гастроэнтерология), <http://www.mif-ua.com/archive/article/28275>

6. Коновалов Э.Г. Современные принципы консервативного лечения некротического панкреатита // *Клиническая хирургия.* – 2000. – № 8. – С. 44-47.

7. Allescher H.D., Neuhans H., Hagenmuller F., Classen M. Влияние N-бутилскополамина на сократимость сфинктера Одди при проведении у больных эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии – манометрического исследования // *Endoscopy.* – 1990. – 22. – С. 160-163.

8. Сличко И.О., Лобанов С.М., Дирда О.О. Оптимизация спазмолитической терапии в комплексном лечении хирургических больных // *Украинский журнал хирургии* 2 (21) 2013 <http://www.mif-ua.com/archive/article/36312>

9. Звягінцева Т.Д., Гріднева С.В., Кіреев І.В. Абдомінальний синдром при хронічному коліті // *Спазмобрю. Опыт клинического применения.* – Метод. рекомендації. – Киев, 2003. – С.4-9.

10. Лозинський Ю.С, Куновський В.В., Шаренко В.С. Методика поєднаного медикаментозного та санаторно-курортного лікування пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки // *Спазмобрю. Опыт клинического применения.* – Метод. рекомендації. – Киев, 2003. – С. 9-14.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Частина I.....	3
ТЕЗИ	3
Bereznyakov A.V. Free radical processes in the skin wound in use of licorice extract ointment.....	3
Bereznyakova A.I., Cheremisina V. F. Enzymatic redox system of glutathione in inflammation of various localization.....	4
Derimedvid L.V., Tsulun E.V., Kryvusha O. O.,Grevtsova I.B. Wound care market overview in ukraine	5
Karnaukh E.V., Olefir A.S. Modern homeopathic prostatotropic drugs in the medical uroandrogical practice	7
Александрова К.В., Юрченко Д.М., Дячков М.В., Нікітченко Ю.В. Дослідження антиоксидантної активності похідних 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів.....	8
Андрющенко В.П., Кушта Ю.Ф. Метод «мозкового штурму» при викладанні предмета «загальна хірургія»	9
Бабаджан В.Д., Сидоров О.П. Новітні технології лабораторної діагностики алергії до ліків	11
Барило О. С., Фурман Р. Л. Використання препарату нуклеоцмф форте для лікування посттравматичних невритів нижнесальвеолярного нерва при переломах нижньої щелепи.....	12
Батрак О. А., Осолодченко Т. П., Андреєва І. Д., Лук'яненко Т. В., Штикер Л. Г. Дослідження дії активаторів аденозинмонофосфатів на кінетику росту мікроорганізмів.....	14
Березняков А.В. Місцевоанестезувальна дія нової комбінованої мазі з анестезіном та сухим екстрактом солодки.....	15
Березняков А.В. Новый препарат для лечения туберкулеза.....	16
Білай І.М., Данільченко Д.М. Дослідження гострої токсичності серед вперше синтезованих 3-метилксантинів, які проявляють гіпоглікемічну активність	17
Білай І.М., Михайлюк Є.О., Світлицький А.О., Парченко В.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Морфологічні дослідження стану печінки при алкогольному гепатиту під впливом 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4h-1,2,4-тріазол-3-тіолу.....	18
Бойко Т.Й., Сорочан О.В., Стойкевич М.В., Мосалова Н.М., Толстикова Т.М. Лікування анемії у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника.....	19
Болотная Л.А. Лечение псориаза волосистой части головы: Современные дерматокосметические средства	21

Бречка Н.М., Бондаренко В.А., Малова Н.Г., Комарова И.В., Стеблина О.В., Сиротенко Л.А. Экспериментальное обоснование применения хондроитина сульфата при репродуктивных нарушениях, обусловленных воспалительным процессом в предстательной железе	22
Васильев Д. А. ¹ , Прийменко А.О. ² , Пругло Е.С. ¹ , Казунин М.С. ¹ , Кандыбей К.И. ¹ , Гнатов Н.И. ¹ , Прийменко Б.А. ¹ Синтез и нейротропная активность некоторых производных 3,7-диметил-1н-пурин-2,6-диона	24
Васюк С. О., Донченко А. О., Портна К. П. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення ацетилцистеїну в лікарських формах.....	25
Григор'єва Л.В., Самура Б.А., Романенко М.І. Протизапальна активність похідних 1-п-метилбензил-7-метил-8-заміщених теоброміну.....	26
Гринь В.В., Звягинцева Т.В., Миронченко С.И. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на состояние антиоксидантно-прооксидантного гомеостаза в коже и крови морских свинок при локальном ультрафиолетовом облучении.....	28
Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Корнієнко В.І., Самура Б.А., Мамедлі Жале Дослідження анальгетичної та протизапальної активності серед похідних 8-аміно-7-бензилксантинів	30
Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Матвійчук О.П., Мамедлі Жале Пошук антиоксидантних сполук серед похідних 8-аміно-7-бензил-3-метилксантинів.....	31
Єзерська О.І., Вронська Л.В. ¹ , Калинюк Т.Г. Ідентифікація флавоноїдів в екстракті цикорію та кукурудзи.....	32
Загоруєва Л.Л., Павлій В.В. Как избежать астенизации нервно-психических состояний.	33
Загоруєва Л.Л., Павлій В.В., Егорова М.А. Прополис – применение в дерматовенерологии и общей медицине.....	35
Заріцька Г. М., Панфілова Г.Л. Фармакоєкономічний аналіз раціональності застосування хондропротекторів у лікуванні остеоартрозу	37
Иванько О.Г., Соляник А.В.К вопросу о профилактическом применении витамина К у новорожденных	39
Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Біленький С.А., Матвійчук А.В., Шарапова Т.А. Синтез та антиоксидантна активність естерів теобромініл-8-тіоцтової кислоти	40
Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Назаренко М.В., Шарапова Т.А., Біленький С.А., Камишний О.М. Синтез та протимікробна активність 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів	41
Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Матвійчук А.В., Самура Б.А., Корнієнко В.І., Шарапова Т.А. Синтез та діуретична активність похідних 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну	42

Ільків І.І., Склярів О.Я. Вплив h ₂ s-вміщуючого напроксена (атв-346) на стан по-синтазної системи у слизовій оболонці тонкої кишки щурів за умов стресу.....	43
Казунин М.С. ¹ , Васильєв Д. А. ¹ , Прийменко А.О. ² , Пругло Е.С. ¹ , Кандыбей К.И. ¹ , Гнатов Н.И. ¹ , Прийменко Б.А. ¹ Депримирующая активность некоторых производных (3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1н-пурин-8-ил)алкановых кислот	44
Калашникова В.С., Качук Ю.В Опыт применения микроэлементов в терапии витилиго	45
Кашпур Н.В. ¹ , Горяча О.В. ² , Ільїна Т.В. ² , Юрченко Н.С. ² , Ковальова А.М. ² Вивчення параметрів токсичності ліпофільних фракцій <i>Asperula humifusa</i> (M. Vieb.) Besser.....	47
Кашпур Н.В. ¹ , Ісаєнко О.Ю. ¹ , Горяча О.В. ² , Ільїна Т.В. ² , Ковальова А.М. ² Передумова розвитку фітохімії субстанцій лікарських рослин роду <i>Galium L.</i>	49
Квитчатая А.И., Ролик С.Н., Шульга Л.И., Пиминов А.Ф., Чихладзе Е.А. Современные аспекты создания препаратов для комплексного лечения воспалительных и инфекционных поражений полости рта.....	51
Киреев І.В., Жаботинська Н.В., Бакуменко М.Г., Книженко І.Б, Качанова О.А., Шевела Т.В. Новації в фармакотерапії хворих на цукровий діабет і типу.	52
Киселева В.В., Титарева Л.В., Белоконова Л.В., Хмелевской В.И Опыт применения ликопада в комплексном лечении рожи	54
Кленіна О.В., Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Огурцов В. В., Чабан Т.І., Драпак І. В. RDF Підхід до прогнозування протизапальної активності N-фенілантранілових кислот.....	56
Когут Л.М., Мельников В.А. Моторно-евакуаторні розлади та вогнищево-запальні зміни шлунково-кишкового тракту у хворих з гострим панкреатитом за даними рентгенологічних та ендоскопічних методів дослідження	57
Кожухова Т.В. Содержание психологической подготовленности врача	60
Коломиец В.М. ¹ , Рублева Н.В. ¹ , Вольф С.Б. ² , Демидик С.Н. ² Эффективность иммуномодуляторов в патогенетической терапии деструктивных форм туберкулеза легких.....	61
Коломиец В.М., Черников А.Ю., Абрамов А.В. Клинико-экономическая эффективность стандартизованных режимов основного курса лечения туберкулеза на стационарном этапе	63
Коломиец В.М., Шевченко О.С. Вопросы этиотропной терапии в рабочих программах до-и последипломного образования по фтизиопульмонологии.	65
Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И. Влияние бенфурама на функции почек при экспериментальном нефрите	67

Кравченко Г.Б. Методика організації самостійної роботи студентів на кафедрі біохімії НФаУ	69
Кравченко И.А., Приступа Б.В. Биохимический ответ организма при трансдермальном введении новых производных ибупрофена на модели асептического воспаления	71
Краснокутська Н.М, Молчанова Т.І. Фармацевтична опіка при призначенні лікарських засобів	73
Кресюн В.Й., Антоненко П.Б., Філюк В.В., Антоненко К.О., Даниленко Ю.М., Мозолевич Г.В. Динаміка лабораторних показників у хворих на туберкульоз легень в залежності від генотипу <i>CYP2C19</i>	75
Кувшинова Ю.А. Оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов с гипертонической болезнью в раннем и позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта	77
Кудря М.Я., Мельниківська Н.В., Устенко Н.В., Павленко Т.О., Сукова Ю.П., Дегтярева А.Л., Лалименко О.С. Гепатопротекторні властивості похідного камфорної кислоти – стимулятора сперматогенезу	79
Куновська О. В., Петришин Ю. М. Шляхи ліквідації больового синдрому (БС) при первинній альгодисменореї (АДМ)	80
Кучеренко Л.І., Хромильова О.В. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток «іт» методом вологої грануляції	82
Кушта Ю.Ф., Андрющенко В.П. Особливості конфліктів у педагогічному середовищі на кафедрах хірургічного профілю: причини виникнення та способи подолання	84
Левіч С. В., Александрова К. В., Білай І. М., Данільченко Д. М., Михайлюк Є. О., Михальченко Є. К. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-арил(аралкіл)ксантинів	86
Лисюк Ю.С., Мотиль М.С., Пилипович О.І., Бегас Г.Й. До питання ініціального призначення антибактерійних препаратів у комплексному лікуванні місцевої запально-нагнійної хірургічної інфекції	87
Лозинський А.В., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. Синтез нових похідних тіопірано[2,3- <i>d</i>]тіазолу на основі ароїлпірвіноградних кислот та вивчення їх антиексудативної активності	89
Маль Г.С., Кувшинова Ю.А. Современные особенности оценки эффективности гипотензивной терапии у пациентов с гипертонической болезнью в раннем и позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта	90
Матюшкіна М.В., Годован В.В., Шемонаєва К.Ф. Вплив на генералізовану судомну активність нової координаційної сполуки – магній біс(цитрато)германату	92

Мельников В.А., Когут Л.М. Шеремета І.М. Досвід використання пробіотиків в профілактиці антибіотико-асоційованих діарей у хворих з поширеними гнійними процесами м'яких тканин.....	94
Менкус О. В., Осолодченко Т. П., Лук'яненко Т. В. Мікробіоценоз верхніх дихальних шляхів при хронічному обструктивному захворюванні легень	97
Мінаєва А.О., Кононенко Н.М. Вивчення потивиразкової дії наноемульсії ліпосом з поліфенолами виноградного насіння при хронічному виразковому ураженні шлунка	98
Монайкіна Ю. В., Жук Ю. М., Портна К. П., Тимошик Ю. В., Коржова А. С., Дочинець Д. І., Васюк С. О Роль студентського наукового товариства у підготовці фахівців провізорів.....	100
Нагорная Н. В., Лимаренко М. П., Бордюгова Е. В., Дубовая А. В. Интерактивные методы как инновационная форма обучения в последипломном медицинском образовании	101
Немченко А.С., Жаркова С.О. Фармакоеконімічний аналіз схем хіміотерапії хворих на рак шлунку методом «мінімізація витрат»	102
Нестеренко В. В., Канак Л. А. Аналіз фітопрепаратів на основі екстракту плюща звичайного <i>Hedera helix</i>	103
Орлова В.О., Кравченко В.М. Вивчення тиреотропних властивостей дрочу красильного (<i>Genista tinctoria</i>)	105
Осолодченко Т. П., Волянський Д. Л., Лук'яненко Т. В., Штикер Л. Г., Порт О. В., Пономаренко С. В. Мікробіологічний профіль інфекційних ускладнень сечокам'яної хвороби	106
Осолодченко Т. П., Литвиненко О. А., Пономаренко С. В. Мікробіологічні аспекти респіраторних порушень у хворих на метаболічний синдром.....	107
Остапчук К. В., Годован В.В. Динаміка рівня аланінамінотрансферази у хворих на хронічний гепатит с при інтерферонотерапії залежно від поліморфізму гену <i>сур2е1</i> у 6-му інтроні.....	108
Павленко Т.О., Кудря М.Я., Мельниківська Н.В., Устенко Н.В., Сукова Ю.П. Особливості токсикодинаміки ідарубіцину гідрохлориду при різних шляхах надходження до організму щурів	109
Пахомова О. О., Романенко М. І., Черчесова О. Ю., Романенко Г. М., Біленький С. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-бензіліденгідразино-3-метил-7-β-г-оксіетилксантинів.....	111
Перевозчиков Б.Г., Провоторов В.Я., Дворникова Н.Н., Киселёва В.В. Методические основы преподавания эпидемиологии частных инфекций	112
Пімінов О.Ф., Якущенко В.А., Шульга Л.І., Губченко Т.Д. Особливості викладання медико-біологічних дисциплін для спеціалістів фармації	115

Попова І.Ю., Степаненко І.В., Бондар Т.С.,Лихачова Т.А. Реабілітація хворих з порушенням функції центральних зорових нейронів	116
Попова І.Ю., Степаненко І.В., Бондар Т.С.,Лихачова Т.А. Лікування хворих на діабетичну полінейропатію	117
Прийменко А.О. ¹ , Пругло Е.С. ² , Самура І.Б. ² , Васильєв Д. А. ² , Казунин М.С. ² , Кандыбей К.И. ² , Гнатов Н.И. ² , Прийменко Б.А. ² Синтез и гипополидемическая активность в ряду производных 3-метил- и 1,3-диметил-8-г-1н-пурин-2,6(3h,7h)-диона	118
Прийменко А.О. ¹ , Самура І.Б. ² , Васильєв Д. А. ² , Казунин М.С. ² , Кандыбей К.И. ² , Гнатов Н.И. ² , Прийменко Б.А. ² Синтез и противовоспалительная активность некоторых производных 8-(гидроксиметил)-3-метил-1н-пурин-2,6-диона	119
Равлів Ю.А., Хорош В.Я, Цимбалюк А.В. Доклінічне дослідження таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині з лецитином при експериментально змодельованому хронічному простатиті з доброякісною гіперплазією передміхурової залози	120
Рибалкін М. В., Філімонова Н. І., Стрілець О. П., Стрельников Л. С. Лікування кандидамікозів інактивованими клітинами грибів кандиди	121
Романенко М.І., Євсєєва Л.В., Матвійчук О.П., Камишний О.М., Поліщук Н.М., Мамедлі Жале Синтез, протимікробні та протигрибкові властивості 8-бензиліденгідразиноксантинів.....	122
Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Назаренко М.В., Пахомова О.О., Шарапова Т.А., Корнієнко В.І., Самура Б.А. Синтез, аналгетична та протизапальна активність анельованих похідних ксантину	123
Ромашенко В.В. Сучасні погляди про використання лікарських рослин та фітопрепаратів для корекції імунодефіцитних станів	124
¹ Россихин В.В., ² Яковенко М.Г., ² Корниенко Е.М., ² Кривицкая И.А. Ощелачивающая и спазмолитическая превентивная терапия почечных колик по расчету биоритмов	126
Самура Б.А., Корнієнко В.І., Романенко М.І. Дослідження фармакологічної активності в ряду похідних 3-метил-7-β-феноксіетил-8-п- заміщених аміноксантину.....	127
Самура Б.Б. Циркулирующий ve-кадгерин у пациентов после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии	129
Сариан Е.И. Препараты фолиевой кислоты в лечении больных псориазом.....	130
Сидельник В.М. Дифференцированный подход в лечении хронической красной волчанки	131
Смілянська М.В., Кашпур Н.В., Перемот С.Д., Волянський А.Ю. Визначення ступеню включення антигенів в ліпосоми імунобіологічних препаратів	132

Степаненко І. В., Попова І.Ю., Бондар Т.С., Лихачова Т.А. Цераксон в реабілітації хворих із ЗЧМТ	134
Стречень Н.С., Стречень С.Б. Клініко-фармакологічне обґрунтування підтримки ІІ фази оваріо-менструального циклу в програмах допоміжних репродуктивних технологій	136
Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Кленіна О.В., Огурцов В. В., Чабан Т.І., Голос І. Я. 3D-QSAR аналіз похідних п-фенілантранілової кислоти як перспективних анальгетичних засобів.....	138
Томків З.В. Обґрунтованість призначення прокінетиків у дітей з гастродуоденальною патологією, яка поєднується з патологією підшлункової залози	139
Тригубчак О.В. Характеристика передумов вибору пероральних гіпоглікемічних препаратів.....	141
Труфін Я.О., Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г., Кленіна О.В., Леб'як М.М. Синтез нових п3 заміщених тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-2-онів як потенційних біологічно активних речовин	142
Фурса Л.І. Дослідження вартості схем хіміотерапії недрібноклітинного раку легенів.....	143
Цодікова О.А., Бринцова С.С., Лапіна І.Г., О.П. Крищенко Застосування пробіотика «біогая прудентіс» в корекції стану мікроекології ротоглотки у дітей.....	144
Цодікова О.А., Гарбар К.Б., Крилова О.Б., Рязанцева Н.М. Обґрунтування післядипломної підготовки лікарів з питань профілактики психічного здоров'я підлітків	145
Цурикова О. В., Панфілова Г.Л., Ігнатенко М. О Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні.....	146
Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г., Кленіна О.В., Драпак І.В., Леб'як М.М. Синтез деяких тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-2-онів, та вивчення їх антиоксидантної активності.....	148
Чікіткіна О.М., Кононенко Н.М. Вплив глікверину на показники вільно-радикального окиснення, печінкової інсулінозесистентності та ліпідного обміну у щурів з метаболічним синдромом	149
Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Протизапальна активність крему «дермаліпоін» на моделі термічного запалення	151
Якущенко В.А., Пімінов О.Ф., Нартов П.В. Технологічні аспекти отримання порошку гусені тутового шовкопряду	152
Яременко Ф.Г., Малова Н.Г., Комарова І.В., Вакула В.М., Сиротенко Л.А., Бречка Н.М., Стебліна О.В.. Курилко Ю.С. Перспективи створення нових синтетичних стимуляторів функціональної активності щитовидної залози.....	153

Частина II	155
СТАТТІ.....	155
Александрова О.І. Протизапальна дія модифікованого калікс[4]арену за умов ректального введення.....	155
Білай І.М., Дарій В.І., Стець Р.В., Рижов О.А., Демченко В.О., Красько М.П., Остапенко А.О., Кандибей Н.В. Проведення передатестаційних циклів підвищення кваліфікації провізорів.....	160
Верховодова Ю.В. Киреев И.В., Бакуменко М.Г., Кучеренко В.П., Кашута В.Е., Морозова И.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии в соответствии с руководством объединенного национального комитета по предупреждению, распознаванию и лечению артериальной гипертензии 2014 г. (Обзор литературы)	163
Войновский Ю.В., Олжаев С.Т., Нурланова Г.Н. Этифоксина гидрохлорида и подготовка онкобольных к анестезии	172
В. Н. Гончаренко Новые оперативные технологии в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста	177
Деримедвідь Л.В., Снігурська І.О., Грозна Л.М., Хижняк В.М., Завгородній О.О., Зівзах М.В. Вплив комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на рівні адипонектинемії у хворих на артеріальну гіпертензію	181
Загайко А.Л., Войтенко Е.И., Красильникова О.А. Влияние полифенольных концентратов из винограда со стевией на содержание липидов при экспериментальном сахарном диабете	186
Загайко А.Л., Кравченко Г.Б., Красильникова О.А. Вплив субстанції, отриманої з винограду культурного на показники обміну ліпідів за умов експериментального неалкогольного стеатогепатиту	193
Загайко А.Л., Шкапо А.І., Филимоненко В.П. Вплив поліфенолів винограду на показники регуляції апетиту за експериментального метаболічного синдрому	198
О.В.Каленська, В.О.Бенюк, В.М.Гончаренко Новий погляд на патогенез гіперпластичних процесів ендометрію та генітального ендометріозу з позиції стану внутрішньотканинної APUD-системи.....	202
Кашута В.Е., Бакуменко* М.Г., Книженко* И.Б., Кадук* Ю.Г., Гиль* В.Л. Плазмаферез в комплексной терапии внутренних болезней	205
Киреев И.В., Жаботинская Н.В., Рябова О.А., Бакуменко М.Г., Книженко И.Б., Кубата С.Г., Резникова Н.Н., Шевченко Н.А. Современная фармакотерапия синдрома раздражённого кишечника.....	211
Киреев И.В., Казаринова М.В., Жаботинская Н.В., Хижняк В.М., Юхно Г.А., Беловодская И.В., Коваленко В.В. Современная фармакотерапия атопического дерматита у детей с помощью топических ингибиторов	219

Киреев И.В., Казаринова М.В., Козько В.М., Сохань А.В., Гойденко А.А., Маркуш Л.І. Досвід клінічного використання специфічного імуноглобуліну g людини при лікуванні хворих на герпетичні менінгоенцефаліти	224
Лук'яненко Т.В., Осолодченко Т.П., Менкус О.В., Андреева І. Д. Фактори персистенції бактерій родів <i>Streptococcus</i> spp. і <i>Staphylococcus</i> spp., ізольованих від хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів	229
Морозова О. В. Синтез, алкілування 5-г ₁ -2н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 5-г ₁ -4-г ₂ -4н-1,2,4-тріазол-3-тіонів	236
Нікіфоров О.А. Актуальні питання діагностики хронічного простатиту в сучасних умовах медичної практики	243
Рогожин А.В., Константиновская О.С., Лебедь Л.В., Кузнецова И.Н., Синенко Т.А. Современные аспекты фармакотерапии различных типов туберкулеза легких.....	256
Рябова О.А., Бакуменко* М.Г., Книженко* И.Б., Качанова* О.А., Прокопович* Е.Е. Современная фармакотерапия никотиновой зависимости в лечении хронической обструктивной болезни легких	261
Савохина М.В., ¹ Киреев И.В., ¹ Книженко И.Б., ² Лаптий И.В., ² Крамаренко В.И. ² Новые подходы к фармакотерапии саркоидоза	268
Самура Б.Б., Волкова Е.Н., Самура Т.А., Литвинова Е.Е. Суточный профиль артериального давления у больных множественной миеломой после полихимиотерапии	276
Самура Б.Б., Салионова В.И. Новые направления развития гематологической службы.....	281
Сердюк А.И., Крупеня В.И., Просоленко Н.В. К вопросу повышения квалификации врачей-организаторов здравоохранения	285
Сивко А.И. Изучение содержания биологически активных веществ морской водоросли <i>Cladophora aegagrophila</i>	289
Сіренко О.В., Кучеренко Е.О., Мохамед А.М. Вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей на основі поліолів на морфофункціональний стан тканин органів білих щурів.	294
Тарусина Е.В. Клинико-морфологическое обоснование медицинского сопровождения женщин с низкими антропометрическими данными в гестационном периоде	300
Трищук Н.М., Бакуменко М.Г., Шевела Т.В., Кубата С.Г. Современные подходы к фармакотерапии сахарного диабета 2 типа	305
Цэрэнсоном Гундэгмаа ¹ , Нямбаяр Халиун ¹ , Доржсурэн Нарантунгалаг ¹ , Чултэмсурэн Ероолт ¹ , Готов Чойжамц ¹ Влияние растительного препарата сапожниковия растопыренная (<i>Saposhnikovia divaricata turcz</i>) <i>schisschk</i>) против патологической модели воспаления суставов, вызванного коллагеном (BCBK).....	311

Чопорова О.І., Шевченко О.С., Степаненко Г.Л. Роль таргетної патогенетичної терапії у підвищенні безпеки хіміотерапії хворих на туберкульоз легень.....	316
Щербинина М.Б. Спазмобрю: возможности применения при гастроэнтерологической патологии.....	327

Наукове видання

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали XXXI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

22 травня 2014 року
м. Харків

Відповідальний за випуск *О.М. Котенко*

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 21. Тираж 100 пр. Зам. № 0516-14.

Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В.В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.

61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.

e-mail:bookfabrik@rambler.ru