

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Серія «Наука»

## **ЛІКИ – ЛЮДИНІ.**

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

Матеріали XXX Всеукраїнської  
науково-практичної конференції  
з міжнародною участю

23 травня 2013 року  
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 580 від 24 вересня 2012 року*

Харків  
НФаУ  
2013

**Редакційна колегія:**

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

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

*Відповідальний секретар* – Т.В. Кравченко

*Члени редакційної колегії:* проф. І.С. Гриценко, проф. С.М. Коваленко, проф. І.С. Чекман, доц. В.В. Куновський, проф. В.П. Андрющенко, проф. П.І. Потейко, проф. О.А. Цодікова, проф. Т.Д. Звягинцева, проф. Л.В. Яковлева, проф. Н.М. Кононенко, проф. І.А. Зупанець, проф. С.Б. Попов, проф. Л.В. Деримедвідь, проф. А.Л. Загайко, проф. І.Г. Березняков, проф. Л.М. Малоштан, проф. О.І. Набока, проф. Л.І. Вишневська, доц. С.Г. Калайчева, доц. В.Є. Кашута, доц. О.О. Рябова, доц. Н.В. Жаботинська

**Ліки** – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» : матеріали XXX Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (23 травня 2013 року). – Х. : НФаУ, 2013. – 340 с. – (Серія «Наука»).

Збірник містить статті і тези доповідей XXX 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

#### CYTOTOXIC ACTIVITY OF THE TOTAL ALKALOIDS OBTAINED FROM CHELIDONIUM MAJUS L. WITH DILUENT GAS

Bozhadze A.<sup>1</sup>, Mshvildadze V.<sup>3</sup>, Vachnadze V.<sup>2</sup>, Berashvili D.<sup>1</sup>,  
Bakuridze A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Pharmacochemistry  
Institute, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Quebec, Canada

**Abstract.** Malignant cancer belongs to the number of the most widespread diseases in the world. According to the data of the World Health Organization (WHO) 7.5 million people (13%) worldwide died of cancer in 2007 out of 58 million mortality cases. Approximately 70% of deaths caused by malignant cancer occur in counties with a low and average level of development. As WHO forecast notifies number of victims of malignant cancer will be 2015 will die 9 million in 2015 and 1.4 million in 2030. So mortality caused by the malignant tumors is presented by disturbing statistical data.

Chelidonium majus has a long history as being useful for the treatment of many diseases in European and Asian countries. It is a medicinal plant well-known for the spasmolytic, anti-inflammatory, antimicrobial and antitumor effects of its isoquinoline alkaloids. Receipt of herbal alkaloids is difficult technological process connected with heavy financial expenses. Together with it, there are used organic solvents polluting environment and finished product. By authors earlier was obtained total alkaloids (TA) with alternative and safe technology – diluent gas. The aim of our study was to evaluate cytotoxic activity of the total alkaloids extracted from Chelidonium majus. Cytotoxicity was assessed against A-549 (lung cancer cell line), DLD-1 (colon adeno carcinoma cell line) and WS-1 (normal skin fibroblast cell line). Cytotoxic activity was expressed inhibiting cell growth by 50% (IC<sub>50</sub>). TA exerted strong cytotoxic activity against all three cell lines.

**Materials.** The object of our research were the total alkaloids extracted from Chelidonium majus L. growing in Georgia, with diluent gas. The herbal material was collected in April during flowering phase in the experimental field of the institute of pharmacochemistry, 2008). The plant was identified and a voucher specimen (# 281) was deposited at the herbarium of the department of Pharmacobotany, Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia.

Cell lines and culture conditions. Human lung carcinoma (A-549), human colon adenocarcinoma (DLD-1) and human normal fibroblasts (WS1) cell lines were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC). All cell lines were cultured in minimum essential medium containing Earle's salts and L-glutamine (Mediatech Cellgro, VA), to which were added 10% foetal bovine serum (Hyclone), vitamins (1x), penicillin (100 IU/ml) and streptomycin (100 lg/ml), essential amino acids (1x), and sodium pyruvate (1x) (Mediatech Cellgro, VA). Cells were kept at 37 °C in a humidified environment containing 5% CO<sub>2</sub>.

Experimentals. The dried powdered aerial parts of *Chelidonium majus* (5kg) were extracted by recirculation in closed system (pressure 4,5-5,0 kg/cm<sup>2</sup>). Obtained lipophilic fraction (120 g) was treated with 10% sulfuric acid (pH 3-4). The acidic layer after filtration was purified into a separating funnel and ammonia (25%) was added to the solution (pH 9). The solutions were extracted with chloroform, and the organic phase was dried with anhydrous Sodium sulfate; Chloroform fraction was concentrated under vacuum TA was obtained (8g).

Cytotoxicity assay. Exponentially growing cells were plated at a density of  $5 \times 10^3$  cells per well in 96-well microplates in 100 µl of culture medium and were allowed to adhere for 16 h before treatment. Then, 100 µl of increasing concentrations of TA dissolved in DMSO (Sigma–Aldrich) were added. The final concentration of solvent in the culture medium was maintained at 0.5% (v/v) to avoid solvent toxicity. The cells were incubated for 48 h in the absence or in the presence of compounds. Fluorescence was measured on an automated 96-well Fluoroskan Ascent FI<sup>TM</sup> plate reader (Labsystems) using an excitation wavelength of 530 nm and an emission wavelength of 590 nm. Cytotoxicity was expressed as the concentration of extract or compound inhibiting cell growth by 50% (IC<sub>50</sub>).

Result and discussion. In vitro cytotoxic activities of TA was assessed against human lung cancer (A-549), human colorectal cancer (DLD-1) and normal skin fibroblasts (WS-1). Cytotoxicity was expressed in IC<sub>50</sub>. Fluorescence measurements were carried out after 48 continuous hours of contact between compounds and cells. Etoposide was used as positive control. Result show that TA is characterized with strong cytotoxic activity – against all three cell lines. Cytotoxic indexes for TA are –  $0.82 \pm 0.06$  µg/ml against A-549,  $0.75 \pm 0.08$  µg/ml against DLD-1, and  $0.88 \pm 0.05$  µg/ml against WS-1. IC<sub>50</sub> of control Etoposide are  $1.9 \pm 0.3$  µM,  $2.4 \pm 0.4$  µM,  $2 \pm 0.3$  µM against A-549, DLD-1 and WS-1, respectively. As the result show TA is characterized with strong cytotoxicity, so TA is toxic also for healthy cells, but the experiments for decreasing toxicity are processed successfully with purpose to develop the substance with selective cytotoxic activity for use in treatment of malignant cancers.

# STUDY THE ANTI-ULCEROGENIC ACTIVITIES OF THE SUM OF *BETULA LITWINOWII*'S LEAVES FLAVONOIDS

Zardiashvili L., Jokhadze M., Kuchukhidze J., Sikharulidze I.  
Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Genus *Betula* in the world is presented by 50 species. Species of *Betula* studied till present, are distinguished with containment of polyphenol: phenolic acids, phenylpropanoids, flavonoids, leikoantocyanidines, tannins.

Phenolic glycosides are important secondary compounds in trees of the genus *Betula* as well as other plant species in the family Betulaceae.

On the basis of modern pharmacological investigations were attested the antioxidant, antiviral, fungicidal and anti-inflammatory activities of phenolic compounds contained in *Betula* species.

In this thesis there is represented the study the anti-ulcerogenic activities of the sum of leaves flavonoids of the common plant in Georgia – the *Betula Litwinowii*.

Experiments were carried out on male white mongrel rats ( $n = 30$ , body weight  $210.6 \pm 9.2$  g). Animals were randomly distributed into 2 groups ( $n = 15$ ) and placed in the same conditions. During the experiment the animals have received no food (water supply was unlimited).

After 24 hours of deprivation was caused a stomach ulcer by entering indomethacin subcutaneously with 20 mg/kg dosage. Sum of the study flavonoids were taken under oral administration of 50 mg / kg, 1 ml dosage immediately after taking the indomethacine and was repeated the dose after 2 hours. 1% starch suspension 1ml was given orally into the control group animals. After 18 hours from the last injection of flavonoids sum, the stomach was taken during the euthanasia of study animals. Each stomach was autopsied, studied microscopically, and was evaluated by three independent observers the mucous membrane condition with the three-grade system: 0 – no visible irregularities observed; 1 – Small hyperemia and cyanosis; 2 – hyperemia, cyanosis, dot hemorrhages, 3 – severe hyperemia, erosion, ulcers.

Statistical data processing was going by Wilcoxon Criteria.

Macroscopic monitoring data clearly confirmed the gastroprotective effect of flavonoids sum of the Litvinov birch leaves. The 50mg/kg dose of flavonoids sum taken twice in orally with 73% ( $p < 0.05$ ) decreases stomach destructive disorders caused by model of gastric ulcer.

# **ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ РЕЗЕРВНОГО РЯДА**

Абдукаримов Х.Х.

Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан,  
Алматы

Нарушения электролитного гомеостаза в клинике туберкулеза представляют особую проблему в связи со сложностью их диагностики вследствие наложения симптомов как основной, так и сопутствующей патологии. Дисэлектролитемии – отклонения содержания основных электролитов в плазме крови (соответственно и во внеклеточной жидкости) за пределы адаптационно-допустимого уровня, к ним относятся кальций, фосфор, магний, натрий, калий и хлор. Во фтизиатрии особую актуальность имеют нарушения калия и магния. Клинически гипокалиемия может проявляться в виде усталости, потери аппетита и концентрации внимания, апатией, беспокойством, спутанностью сознания вплоть до комы. Типичными признаками гипокалиемии являются парестезии в области конечностей, угасания сухожильных рефлексов и адинамия со стороны желудочно-кишечного тракта – постоянные запоры и паралитическая кишечная непроходимость. Ренально – это «калиопеническая нефропатия (тубулопатия)» с полиурией до картины острой почечной недостаточности. Гипомагниемия сопряжена со множеством разнообразных симптомов: со стороны центральной нервной системы – состояние беспокойства, нарушения сна и депрессии, нервно-мышечные нарушения, спазмофилия, шумы в ушах, головокружения, приступы мигрени, со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота и судороги, со стороны мускулатуры – мышечные судороги, дрожание и гиперрефлексия. Противотуберкулезные препараты резервного ряда способны вызывать нарушения электролитного обмена по типу вторичного гиперальдостеронизма с одновременной потерей калия и магния.

Через 1 месяц от начала лечения резервными препаратами имеется уже достоверное снижение показателей калия и магния, через 2 месяца происходит снижение показателей калия и магния до критических цифр. В связи с этим возникает необходимость подключения препаратов калия и магния с момента назначения препаратов второго ряда.

Для коррекции уровня калия и магния существуют несколько фармакологических препаратов – это обычная поляризующая (точнее реполяризующая) смесь, хлорид калия, панангин и калия – магния аспарагинат. Рассмотрим их подробнее. Реполяризующая смесь (500 мл 5% раствора глюкозы +25 мл 4% раствора хлорида калия +10 ЕД инсулина), который готовится в больничной аптеке «ex tempore». В данный момент практиче-

ски во всех лечебно-профилактических учреждениях Республики Казахстан больничные аптеки закрыты, т.е. осуществляется централизованная доставка инфузионных растворов и приготовление данной реполяризующей смеси весьма проблематично.

Вторым раствором поставляющим электролиты калия является раствор калия (ампулы по 20 мл), который перед употреблением разводится в 200-400 мл 0.9 % раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы; в данном растворе отсутствует магний. Весьма эффективным является раствор панангина (ампулы по 10 мл), который как и хлорид калия необходимо разводить в идентичном количестве 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

Недостатком данных калий содержащих препаратов является необходимость разведения и приготовления перед внутривенной инфузией, а также то, что калий и магний представляют собой внутриклеточные ионы, а находящиеся глюкоза и инсулин (реполяризующая смесь) не способны для полной доставки калия в клетку, тем более не всегда очевиден и благотворный эффект глюкозы у больных туберкулезом, так как среди перечисленных пациентов немало больных сахарным диабетом. На сегодняшний день весьма проблемным являются монорастворы с хлористым калием и панангином, где эффект доставки калия в клетку и в первом и втором случаях стоит под большим вопросом. Именно поэтому целесообразно использовать комплексную терапию дефицита этих макроэлементов у больных туберкулезом при помощи компонентов, способствующих проникновению ионов калия и магния во внутриклеточное пространство.

Из всех используемых препаратов для дефицита калия и магния наиболее эффективным является калия и магния аспарагинат (КМА) из-за его мягкого действия. Во-первых, содержащиеся в нем компоненты (минералы, аспарагинат) не антагонистичны друг другу, не вызывают побочных действий, требующих перехода на монопрепараты (калия йодид, панангин). Во-вторых, исключаются недостатки применения элементарноорганических солей (слабое включение в метаболизм, минимальная всасываемость и усвоение, привкус металлов во рту, побочные эффекты в виде тошноты, рвоты).

Выводы: 1. Препараты калия и магния обязательно должны входить в стандарты лечения больных туберкулезом с лекарственно-устойчивой формой заболевания

2. Существуют различные фармакологические препараты, содержащие калий и магний (реполяризующая смесь, хлорид калия, панангин).

3. Наиболее предпочтительной формой калия и магния является калия и магния аспарагинат (КМА).

# **ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО АНАЛЬГЕТИКА НЕФОПАМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

Алдынгулов Д.К., Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н.  
Алматинский региональный онкологический диспансер,  
Республика Казахстан

Послеоперационная боль в онкохирургии всегда оставалась актуальной проблемой. В настоящее время при травматичных оперативных вмешательствах в онкологии преобладает принцип мультимодального подхода к обезболиванию в послеоперационном периоде, что подразумевает назначение препаратов с различным механизмом анальгетического эффекта (Баринов А.Н., 2007, Черний В.И., Колганова Е., 2011). Представляет интерес комбинированное применение ненаркотического анальгетика центрального действия (НАЦД) нефопам, торговая марка акупан®, производства Биокодекс, Франция, с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) лорноксикамом при операциях по поводу онкопатологии желудка на фоне применения продлённой эпидуральной аналгезии ропивакаином.

Нефопам является НАЦД, структурно отличается от других анальгетиков, не оказывает противовоспалительного и антипиретического действия, не угнетает дыхание и перистальтику, устраняет послеоперационное дрожание.

Цель исследования- провести сравнительную оценку эффективности применения нефопама при мультимодальной аналгезии в послеоперационном период при операциях по поводу рака желудка.

Исследование проведено в Алматинском региональном онкологическом диспансере в 2011-2012 годах. В исследование вошли 15 пациентов, оперированных по поводу рака желудка. В основной группе 7 больных, в контрольной- 8.

Возраст больных от 36 до 69 лет. Средняя продолжительность операции составила 2 часа 47 минут. У всех больных оперативное вмешательство выполнено под комбинированной эпидуральной анестезией с установкой катетера, ИВЛ и миоплегией. Мужчин было 12, женщин 3. Функциональное состояние больных соответствовало II классу ASA у 3 больных, III классу ASA у 12 (80%). За день до операции больным катетеризировали магистральную вену с целью коррекции имеющихся нарушений водно-электролитного баланса. Все больные накануне вечером получали атаракс 50 мг внутрь. Премедикация: промедол 20 мг, димедрол 10 мг, реланиум 10 мг, атропин 0,3-0,5 мг внутримышечно. На операционном столе после введения 1000-1200 физиологического раствора проводили катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th 8-10 и вводили тест-



дозу 15-20 мг ропивакаина 7,5 мг/мл. Убедившись в отсутствии спинального блока, через 10 минут при стабильной гемодинамике вводили расчётную дозу ропивакаина от 50 до 112 мг (дробно). Индукция кетамин 2-3 мг/кг, пропофол 1,0-1,5 мг/кг. При гипердинамическом типе гемодинамика к обычной схеме индукции добавляется 0,1 мг фентанила. Миоплегия – листенон 2 мг/кг и ардуан 0,4 мг/кг. Однократного введения ропивакаина до разреза хватало на всю операцию. В дополнение к анестезии ропивакаином внутривенно болюсно вводился фентанил 5-6 мкг/кг/час. Выключение сознания достигалось пропофолом 4-6 мг/кг/час и кетамином 0,5-1 мг/кг/час. Инфузионную терапию проводили с учётом кровопотери и соответственно показателям АД, ЧСС, ЦВД и диуреза. Основными инфузионными средами были 0,9% натрия хлорид и венофундин или гелофузин. В послеоперационном периоде больные получали ропивакаин 2 мг/мл в эпидуральный катетер дозатором 10-14 мг/час и лорноксикам по 8 мг в/в через 8 часов в первые сутки, далее по 8 мг 2 раза в сутки, наркотический анагетик (НА) промедол применялся при недостаточной эффективности обезболивания.

В основной группе (N=7) до операции на столе вводился нефопам 20 мг в/м, далее по 20 мг в/м каждые 6 часов. Суточная доза 80 мг. В контрольной группе нефопам не применялся. ИВЛ после операции проводилась от 30 минут до 2 часов. Для клинической оценки аналгезии использовали визуально-аналоговую шкалу (Scott J., Huskisson E.S., 1979). В обеих группах гемодинамические показатели, показатели пульсоксиметрии, уровень глюкозы крови и данные ЭКГ-мониторинга достоверно не различались. Все больные первой группы отмечали более эффективное обезболивание (по бальной шкале). Расход НА промедола в основной группе был на 31,8% меньше, чем в контроле.

Осложнений и побочных эффектов при введении нефопама мы не наблюдали. Послеоперационная дрожь при использования препарата не отмечалась (в контрольной группе у одного больного, что составляет 12,5%).

Полученные результаты согласуются с литературными данными (Черний В.И., Коваленко В.Л., 2011, Сарсембаев Б.К., 2012)

Выводы:

1. НАЦД нефопам проявляет высокую аналгетическую активность в сочетании с НПВС лорноксикамом и продлённой высокой эпидуральной блокадой ропивакаином и позволяет уменьшить применение НА при высокотравматичных операциях в онкохирургии.

2. Уменьшение применения НА в послеоперационном периоде создаёт предпосылки для раннего восстановления перистальтики кишечника.

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Антелава Н.А., Окуджава М.В., Пачкория К.З., Гонгадзе М.В.  
Департамент фармакологии и фармакотерапии Тбилисского  
государственного медицинского университета, Грузия

Артериальная гипертензия является актуальной проблемой медико-социального значения. Профилактика, разработка и внедрение современных методов артериальной гипертензии одна из важнейших и трудных задач системы здравоохранения, поскольку повышенное артериальное давление рассматривается как риск фактор различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и часто сопровождается такими осложнениями как инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия распространена во всем мире и является предметом пристального внимания ученых ведущих международных институтов и организаций, разрабатывающих рекомендации по профилактике и лечению артериальной гипертензии (A global brief on Hypertension, WHO 2013). Рекомендации основываются на патогенетических особенностях развития артериальной гипертензии, механизмах антигипертензивного действия лекарственных средств и данных доказательной медицины об эффективности препаратов. В данном сообщении обсуждаются рекомендации, представленные в седьмом (JNC-7, 2004) отчете совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению артериального давления США и клинические рекомендации, разработанные национальным институтом здоровья и клинического качества (NICE, 2011) Великобритании совместно с Британским обществом по изучению артериальной гипертензии. Согласно этим руководствам антигипертензивные средства делятся на препараты первой линии и альтернативные антигипертензивные средства. Препараты первой линии включают диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК). Бета-блокаторы (ББ) рассматриваются средствами первой линии в терапии пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца. В последнее время, особое внимание уделяется рациональной комбинированной терапии. Центральную роль в возникновении артериальной гипертензии играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Внимание клиницистов и ученых привлекла возможность совместного применения лекарственных средств из различных групп действующих на РААС, в частности ИАПФ, БРА и алискирена – прямого ингибитора ренина, который принадлежит к альтернативной группе антигипертензивных средств. ИАПФ были первой группой

препаратов, действующих непосредственно на РААС. ИАПФ блокируя ангиотензин превращающий фермент обуславливают такие основные эффекты как уменьшение образования ангиотензина II (АII), снижение секреции альдостерона, активности симпато-адреналовой системы, нормализацию барорецепторных механизмов сердца и сосудов, повышение содержания брадикинина, ангиотензина (1-7), увеличение образования оксида азота, простагландина E<sub>2</sub>, уменьшение образования эндотелина. Все перечисленные эффекты обуславливают положительные сдвиги в функционировании ССС. Наряду с положительными сдвигами при применении ИАПФ, в связи с снижением АII, наблюдается повышение уровня ренина и ангиотензина I и в ряде случаев наблюдается толерантность к ИАПФ или так называемый феномен ускользания, а также непереносимость ИАПФ из-за развития побочных эффектов. Толерантность к ИАПФ возникает потому, что под влиянием этих препаратов не блокируются все пути образования АII, в частности не блокируется химазный путь и не возникает полной блокады РААС. БРА и прямые ингибиторы ренина-алискерин нашли широкое применение для лечения артериальной гипертензии в случае непереносимости ИАПФ и оказались весьма эффективными. Проведённые исследования показали, что по сравнению с монотерапией при комбинированном применении алискирена с ИАПФ и БРА антигипертензивный эффект увеличивается, систолическое давление понижается дополнительно на 7-8 мм.рт.ст. (B.J.Epstein, 2010). Но в то же время учащение побочных эффектов стало причиной прекращения исследования (ALTITUDE) возможности применения алискирена у больных с сахарным диабетом типа 2, лечащихся ИАПФ и БРА (L. Bonanni, M. Dalla Vestra, 2012). До получения новых данных применение алискирена с ИАПФ и БРА не рассматривается как предпочтительная комбинация. Согласно рекомендациям американского общества гипертензии (ASH) к наиболее рациональным относят следующие комбинации препаратов: ИАПФ и диуретик, БРА и диуретик, ИАПФ и БКК, БРА и БКК. Приемлемыми комбинациями являются ББ и диуретик, БКК (дигидропиридины) и ББ, БКК и диуретик, ингибитор ренина и диуретик, ингибитор ренина и БРА, тиазидный и калий сберегающий диуретики. Наименее эффективны комбинации: ИАПФ и БРА, ИАПФ и ББ, БРА и ББ, БКК (не дигидропиридины) и ББ, препараты центрального действия и ББ (Alan H. Gradman, 2012). Несмотря на многообразие лекарственных антигипертензивных средств и их высокую эффективность поиски наиболее рациональных методов фармакотерапии вновь остаётся актуальным.

# ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИДОЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Банная Н.И., Самура Б.А., Банный И.П.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Эффективность диагностики и лечения целого ряда заболеваний в значительной степени зависит от имеющегося арсенала лекарственных средств, поэтому создание новых и совершенствование имеющихся в наличии лекарственных препаратов играет важную роль для современного практического здравоохранения.

Известно, что дикарбоновые кислоты и их производные являются природными метаболитами, которые играют определяющую роль в транс-гидрогеназных реакциях перемещения протонов, электронов и катионов, участвующих в процессах энергообмена, биосинтеза протеинов и других биологических компонентов человеческого организма.

Производные щавелевой, оксаминовой и оксаниловой кислот на протяжении нескольких десятков лет являются объектом пристального внимания химиков-синтетиков и фармакологов, так как в этих рядах соединений найдены вещества с широким спектром фармакологической активности и низкой токсичностью.

Аминоэтановая кислота (аминоуксусная кислота, гликокол, глицин) играет важную роль в организме, участвуя в выведении бензойной кислоты, биосинтезе многих биологически активных веществ.

Целью наших исследований было осуществить синтез соединений, молекулы которых наряду с зарекомендовавшими себя фармакофорами замещенными сульфамидными группами, оксамидным радикалом, а также различными гидрофильными и гидрофобными радикалами, содержали бы фрагмент аминоэтановой кислоты и изучить влияние последней на проявление фармакологического эффекта и токсичности соединений.

В результате амидирования метиловых и этиловых эфиров замещенных оксаминовых кислот аминоэтановой кислотой в присутствии эквимолекулярного количества гидроксида калия при комнатной температуре с высокими выходами получены замещенные оксамидоэтановые кислоты.

Результаты фармакологического скрининга показали, что в изученных рядах соединений найдены вещества превосходящие по активности препараты сравнения.

# **ВЛИЯНИЕ МАЗИ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ СОЛОДКИ НА СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ГРАНУЛЯЦИОННОЙ ТКАНИ РАНЫ КОЖИ**

Березняков А.В.

Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Синтез нуклеиновых кислот является основой регенерации клетки. На ранних стадиях воспаления происходит активация анаболических процессов, которые проявляются усилением синтеза РНК и ДНК. Именно на этом уровне осуществляется фармакологическая стимуляция процессов заживления ран, и реализуются механизмы действия уже известных стимуляторов регенерации (пентоксил, метилурацил), направленные на увеличение количества нуклеиновых кислот и белка. Поэтому один из этапов эксперимента заключался в определении влияния мази с сухим экстрактом солодки на синтез нуклеиновых кислот в ране кожи.

Количество РНК и ДНК оценивали по показателям биосинтетической активности в грануляционной ткани кожной раны. Результаты эксперимента фиксировали на 3, 5, 7 и 10 сутки. Значимое увеличение нуклеиновых кислот происходило на раннем этапе использования мази с сухим экстрактом солодки. Показатели РНК и ДНК в гомогенате грануляционной ткани кожи у животных основной группы (мазь с сухим экстрактом солодки) на третьи сутки были в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе (рана без лечения) и 1,1 раза выше, чем в группе сравнения (гель «Пантестин – Дарница»). На пятые и седьмые сутки эксперимента динамика изменения результатов была не столь значительна. Эффективность применения мази с сухим экстрактом солодки превышала в 1,1 раза показатели контрольной группы и сравнивалась по действию с референс-препаратом, гелем «Пантестин – Дарница». На десятые сутки разница соотношений показателей в экспериментальных группах сохранялась, однако процесс происходил медленнее.

Выводы. Мазь с сухим экстрактом солодки стимулирует синтез нуклеиновых кислот, особенно на ранних этапах заживления и ускоряет процессы репарации в ране кожи.

## **ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Білай І.М., Яковлева О.С., Аксьонова І.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

За даними ВООЗ, серед основних причин смертності дорослого населення, третина припадає на серцево-судинні захворювання. Підвищені рівні атерогенних ліпідів, ліпопротеїдів та тригліцеридів, а також зниження рівню холестерину, ліпопротеїдів високої щільності у плазмі крові є одними з найважливіших факторів ризику розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним ускладнень. Економічні збитки, обумовлені передчасною смертністю, тимчасовою втратою працездатності та інвалідністю внаслідок хвороби щорічно перевищують 2 мільярди гривень. Лікування протягом тривалого часу хворих на серцево-судинні хвороби вимагає значних матеріальних витрат, що є серйозною проблемою як для пацієнта, так і для суспільства в цілому.

Використання лікарських засобів рослинного походження для лікування серцево-судинних захворювань дозволяє не тільки збільшити можливості для оптимального вибору препаратів з врахуванням найбільш зручної лікарської форми та вартості ліків, а і сприятиме індивідуалізації фармакотерапії, підвищенню комплаєнтності пацієнтів. Це надає можливість попередити різноманітні ускладнення та розвиток супутньої патології, що у подальшому дозволить скоротити витрати пов'язані з наданням медичної та фармацевтичної допомоги хворим.

Вибір лікарських рослин для терапії атеросклерозу досить різноманітний і реалізує всі основні напрями боротьби з механізмом захворювання. Світові дослідження підтверджують зростання кількості пацієнтів, прихильних до застосування лікарських засобів рослинного походження, з року в рік зростає кількість нових препаратів та частота їх використання.

Подальше використання лікарських засобів рослинного походження потребує вивчення їх ефективності в аспекті доказової медицини та інформування лікарів з досягненнями фітотерапії на сучасному етапі. Наразі актуальними є комплексні фармакоеконімічні дослідження, результати яких дозволять зробити обґрунтований вибір лікарського засобу у фітотерапії серцево-судинних захворювань.

## **ГІПОТРИГЛІЦЕРИДЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Білай І.М., Галушко А.Ю., Красько М.П.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Метою дослідження є порівняльна оцінка гіпотригліцеридемічних властивостей настоїв лікарських рослин при експериментальній гіперліпідемії.

Дослідження проведенні на білих щурах, шляхом перорального зондового введення холестеролу в дозі 40 мг/кг та олійного розчину ергокальциферолу в дозі 350000 ОД/кг протягом 5 діб. Препарати рослинного походження вводились перорально у вигляді настоїв. В якості препаратів порівняння використовували антиатеросклеротичний засіб ловастатин. Вміст тригліцеридів (ТГ) визначали за допомогою набору фірми «Лаксма», «Тригліцериди LIQUID 250».

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що найбільш суттєво рівень ТГ в сироватці крові знижував настій шипшини коричневої (на 54,4 %). Препарати кукурудзи звичайної та моркви посівної знижували рівень цього показника помірно (на 39,7% та 15,4% відповідно). При вживанні препарату горобини звичайної рівень ТГ знижувався не значно (на 8,6%). Ловастатин знижував рівень ТГ найбільш значно (на 69,6%).

Таким чином, найбільш вираженою гіпотригліцеридемічною дією серед досліджуваних препаратів володів настій шипшини коричневої, який не поступався препарату порівняння ловастатину. Це дає змогу в подальшій перспективі використовувати цей лікарський засіб в комплексній терапії атеросклерозу.

# **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОПИРАНА**

Бошкаева А.К.

Казахский Национальный медицинский университет,  
г. Алматы, Республика Казахстан

Цель работы: компьютерное моделирование производных бензопирана для определения связи «структура-молекула-активность».

Материалы и методы исследования: производные дигидрокверцетина; версия программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances); ISIS/Draw 2/4 и ISIS/Base поддерживающие стандартные химические форматы файлов (molfile); компьютерные программы молекулярного докинга.

Результаты:

Прогнозирование спектра биологической активности мол файлов структурированных химических соединений производных бензопирана осуществляется программой поучительной выборки (версия 6) PASS, включающей десятки тысяч соединений. Результаты прогноза программы PASS применяются для целенаправленного отбора соединений с требуемым спектром и заданным профилем биологической активности. По наличию выявленного компьютерной программой драг-дизайна структур с обозначением соответствующих дескрипторов, возможно предусмотреть проявление биологического действия.

С помощью компьютерных программ было смоделировано около 200 структурных соединений бензопирана, среди которых выявлены некоторые производные, представляющие практический интерес с точки зрения фармакологической активности. Конструированы структуры различных производных с учетом вариаций замещения в гетероциклическом цикле. Был проведен поиск новых соединений этих производных, для которых проявление противовоспалительной активности наиболее вероятно. В частности для предлагаемых видов производных по прогнозируемому виду активности в доступной литературе не было найдено экспериментального подтверждения. Для оценки результатов применения предложенного подхода в поиске новых биологически активных соединений в ряду производных дигидрокверцетина анализ тестирования биологической активности большого количества соединений закономерен и наиболее эффективен. При планировании проведения биологических исследований всегда приходится учитывать, что данная процедура является довольно затратной, поэтому тестировать одновременно большое количество соединений и проверять широкий спектр фармакологической активно-



сти в этих условиях очень сложно. Хотя необходимость в проведении подобных исследований, несомненно существует.

Найдено 58 новых соединений производных бензопирана, активность которых показывает на наличие показателя индекса противовоспалительной активности. Результаты прогноза были проанализированы с помощью программы PharmaExpert. На основании данных прогнозов был представлен упорядоченный список определенных активностей и вероятностей активности под знаками  $P_a$  – «быть активным»,  $P_i$  – «быть неактивным». Подтверждению условию  $0.5 < P_a < 0.7$ , которая отвечает индексу «противовоспалительная активность» ( $P_a=0,723$ ,  $P_i=0,013$ ;  $P_a=0,629$ ,  $P_i=0,026$ ;  $P_a=0,635$ ,  $P_i=0,025$ ;  $P_a=0,682$ ,  $P_i=0,018$ ;  $P_a=0,649$ ,  $P_i=0,023$ ;  $P_a=0,606$ ,  $P_i=0,030$ ;  $P_a=0,506$ ,  $P_i=0,055$ ;  $P_a=0,523$ ,  $P_i=0,050$ ;  $P_a=0,585$ ,  $P_i=0,035$ ;  $P_a=0,651$ ,  $P_i=0,023$ ;  $P_a=0,558$ ,  $P_i=0,041$ ;  $P_a=0,602$ ,  $P_i=0,031$ ;  $P_a=0,645$ ,  $P_i=0,023$ ;  $P_a=0,571$ ,  $P_i=0,038$ ;  $P_a=0,577$ ,  $P_i=0,037$ ;  $P_a=0,690$ ,  $P_i=0,017$ ;  $P_a=0,614$ ,  $P_i=0,029$ ;  $P_a=0,626$ ,  $P_i=0,027$ ), была определена вероятность новизны смоделированных структур. Результаты активности будут сравниваться с экспериментальными данными полученных синтезом новых соединений.

При компьютерном модулировании для обоснования связи «структура-молекула-активность» даны определения места атаки субстрата и применяемого электрофильного агента. С точки зрения теории или концепции граничных орбиталей производное дигидрокверцетина имеет 5 неэквивалентных положений, потенциально способных к электрофильному замещению. На практике реакции  $S_E$  с высокой селективностью идут в положение группы или атомов, имеющих высокую электронную плотность молекулярных орбиталей. В реакции ацилирования дигидрокверцетина осуществляемый перенос зарядов с высшей занятой орбитали донора на низшую свободную орбиталь акцептора приводит к максимальному перекрыванию граничных молекулярных орбиталей. Была получена для новых соединений производных дигидрокверцетина электронная информация (НОМО, EFonD, теплота образования, орбитальные энергии), выданная с помощью программы МОРАС. Картина молекулярных поверхностей и индивидуальных МО показала закрашенную зону максимальной электрофильной реактивности и рассчитала значения НОМО (-8,94 eV; -9,32 eV; -9,9 eV; -9,79 eV; 9,20 eV; 9,25 eV; 9,27 eV и т.д.).

На основании прогностических данных биологической активности и реакционной способности, будут проведены экспериментальные исследования по синтезу новых соединений производных бензопирана.

# **ВПЛИВ ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ НА РІВЕНЬ АНДРОГЕННОЇ НАСИЧЕНОСТІ ЩУРІВ З ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Бречка Н.М., Бондаренко В.О.

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

Хронічний простатит ускладнюється не тільки урологічними, але й репродуктивними патологіями. Актуальним є пошук препаратів, які сприяють збереженню репродуктивної функції чоловіків. До таких засобів належать препарати біогенних стимуляторів, що мають у своєму складі комплекс різних біологічно активних речовин різного походження, що забезпечують вплив на патогенез простатиту.

Мета роботи: визначення рівня андрогенної насиченості організму щурів при моделюванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) та корекція патологічного процесу глікозаміногліканом хондроїтина сульфатом.

Досліди проводили на статевозрілих самцях щурів, у яких викликали ДГПЗ внутрішньочеревним веденням сульпіриду в дозі 40 мг/кг маси тіла на протязом 30 днів та проводили корекцію субстанцією хондроїтину сульфату у дозі 60 мг/кг. Визначався рівень андрогенної насиченості організму за типом кристалізації секрету передміхурової залози (ПЗ) на її відбитках (феномен «листя папороті»).

Результати дослідження. Після моделювання ДГПЗ відбувалися зниження андрогенної насиченості організму, тобто при дослідженні відбитків секрету ПЗ щурів цієї групи показало виразне порушення рисунку «листя папороті». Відмічено масове потоншення гілля кристалів, зниження чисельності гілля, нерівномірна товщина стебел та гілля, бокове гілля розходить від стебла під великим кутом. Оцінка характеру рисунку становить 2,42 бали, що свідчить про зниження андрогенізації організму. У тварин, які отримували хондроїтину сульфат в лікувально-профілактичному режимі в умовах ДГПЗ, відбувалося виразне покращення андрогенної насиченості організму, наближення її до рівня інтактного контролю (2,8-3 бали). В цілому оцінка андрогенної насиченості становила 2,74 бали. Лікувально-профілактичне введення хондроїтину сульфату при моделюванні патології репродуктивної системи в експерименті, обумовленої доброякісною гіперплазією простати, сприяє відновленню андрогенної насиченості організму. Отримані результати можуть бути підставою для подальшого дослідження можливості застосування субстанції хондроїтину сульфату для корекції патологічних станів чоловічої репродуктивної системи з метою розробки та оптимізації допоміжних засобів корекції репродуктопатій.

## **ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ «БІОГЛОБІНУ-У» В УМОВАХ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ**

Бречка Н.М., Малова Н.Г., Бондаренко В.О., Комарова І.В., Курилко Ю.С., Сиротенко Л.А. Стебліна О.В., Щербак О.В.<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Харківська державна зооветеринарна академія МОЗ України, м. Харків

Передміхурова залоза (ПЗ) відіграє значну роль у здійсненні чоловічої репродуктивної функції. Але за останні роки захворювання на простатит лишається основною проблемою для чоловіків. Отже, пошук препаратів з простатопротекторною дією є вельми необхідним на теперішній час.

Мета роботи: визначення рівня андрогенної насиченості організму щурів при моделюванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) та корекція патологічного процесу препаратом «Біоглобін-У».

Досліди проводили на статевозрілих самцях щурів популяції Вістар, у яких викликали ДГПЗ внутрішньочеревним введенням сульпіриду в дозі 40 мг/кг маси тіла на протязом 30 днів та проводили корекцію препаратом «Біоглобін-У» у дозі 200 мкл/кг. У сім'яних пухирцях (СП) щурів визначали вміст фруктози за методом Бокуняєвої. Активність кислої фосфатази (КФ) (простатичної) в сироватці крові визначали кинетичним методом (з нафтилфосфатом) за допомогою набору DAC-SpectroMed s.r.l. Рівень тестостерону (Т) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору «Стероид ИФА – тестостерон» фірми «Алкор Био».

Результати дослідження. Рівень Т при моделюванні ДГПЗ вірогідно знижувався, що супроводжувалось падінням вмісту фруктози у СП та зниженням активності КФ у сироватці крові, що підтверджує зниження андрогенної насиченості організму. В групі тварин, що отримувала «Біоглобін-У» в лікувально-профілактичному режимі в умовах ДГПЗ, рівень тестостерону лишався низьким, майже як у тварин з модельованим ДГПЗ, але кількість фруктози у СП підвищувалася майже на 39 % ( $2,18 \pm 0,20$  та  $1,56 \pm 0,18$  відповідно), активність кислої фосфатази знижувалась на 40 % ( $28,30 \pm 2,57$  та  $46,69 \pm 2,61$  відповідно) по відношенню до тварин групи позитивного контролю. Це свідчить про покращення андрогенної насиченості організму тварин в умовах ДГПЗ. Отримані результати можуть бути підставою для подальшого дослідження препарату «Біоглобін-У» як потенційного коректора патологічних станів чоловічої репродуктивної системи з метою розробки та оптимізації допоміжних засобів корекції репродуктивних патій.

# СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СНУ У ХВОРИХ З НЕЙРОЦИРКУЛЯРНОЮ ДИСТОНІЄЮ

Бутко Л.А., Бутко А.Ю., Семенова О.І.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ

За міжнародною статистичною класифікацією хвороб та нозологічних проблем, нейроциркуляторна дистонія (НЦД) розглядається, як соматична, вегетативна дисфункція в серцево-судинній системі в межах психогенно-обумовленого синдрому вегетативної дистонії, який включає в себе різноманітні за походженням і проявами порушення вегетативних функцій, які зумовлені розладом їх нейрогенної регуляції.

Розлади вегетативної нервової системи можуть виступати в ролі самостійного захворювання, але частіше вони розвиваються на тлі різного роду психічних соматичних і неврологічних захворювань.

В структурі серцево-судинних захворювань ця патологія виявляється в 32 – 50 % випадків.

Нейроциркуляторна дистонія зустрічається у людей будь-якого віку, проте здебільшого хворіють люди молодого віку, переважно жінки, які починають хворіти зазвичай в юності, але повною мірою відчують незручності цієї хвороби у зрілому (30-40 років) і середньому (46-59 років) віці.

Клінічна картина хвороби надзвичайно поліморфна, вираженість симптоматики дуже варіабельна, одним із симптомів є порушення сну. Безсоння проявляється порушенням ритму засинання і пробудження, сон стає більш коротким і поверхневим, скорочується тривалість глибокої фази сну.

Метою наших досліджень було вивчення структури та розповсюдженості порушень сну при НЦД, аналіз фармацевтичного ринку України на наявність снодійних препаратів, визначення вартості курсу лікування при їх застосуванні хворими, фармакоекономічний аналіз «мінімізації витрат», вивчення вартості питомого показника ефективності витрат за методом «витрати – ефективність».

Кількісна оцінка ефективності лікування порушень сну у хворих на НЦД здійснювалась з використанням стандартних анкет суб'єктивної оцінки сну за п'ятибальною шкалою.

В результаті досліджень нами зроблений огляд українського фармацевтичного ринку снодійних препаратів. Згідно Державного реєстру України зареєстровано 156 лікарських препаратів снодійної дії, з них 62% – у формі таблеток, 13% – капсул, 8% – розчинів для ін'єкцій, 9% – сиропів, 1% – у вигляді крапель.

Для проведення фармакоекономічної оцінки лікування порушень сну у хворих НЦД як об'єкти дослідження використовували снодійні препарати другої генерації Сонміл виробництва фармацевтичної компанії ВАТ «Київський вітамінний завод», м. Київ та його аналоги, що представлені на українському ринку, і Донорміл виробництва компанії Брістол-Майерс Сквібб.

Розрахунок вартості лікування порушень сну у хворих НЦД зроблений за допомогою фармакоекономічного аналізу «загальна вартість захворювання» і «мінімізація витрат». При розрахунку загальної вартості захворювання враховували облік прямих і непрямих витрат, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Вартість медикаментозного лікування в розрахунку на курс лікування 14 днів проводили з використанням різних видів діагностичних досліджень.

Таким чином, нами встановлено, що в середньому ціна одного курсу лікування снодійними лікарськими препаратами, похідними етаноламінів, складає 28 гривень, тобто є доступною для населення України.

Проведені розрахунки з урахуванням мінімізації витрат загальної вартості лікування порушення сну у хворого на НЦД показали, що серед усіх генериків Донормілу, мінімальна вартість курсу лікування одного хворого припадає на Сондокс таблетки 0,015 г № 10, виробництва ВАТ Хімфармзавод «Червона зірка», (м. Харків) – 18,12 гривень.

В ході досліджень фармакоекономічного аналізу «витрати – ефективність» встановлено, що сучасний снодійний препарат Донорміл, виробництва фармацевтичної компанії Брістол-Майерс Сквібб (Франція), проявив більш виражену клінічну ефективність у порівнянні з Сонмілом в терапії порушення сну у хворих на НЦД, таким чином, хворі на НЦД з порушеннями сну мають можливість отримувати сучасну фармакотерапію гарантованої якості, що володіє вигідними економічними характеристиками.

## **ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ДОБАВКИ ДІЄТИЧНОЇ «КАПІЛЛЯРОЛ ФОРТЕ»**

Владимиров О.Ю., Гарна С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Добавка дієтична «Капіллярол форте» (виробник «Фармацевтична фірма «Вертекс»)) містить комплекс біологічно активних речовин лікарських рослин та антиоксидантів, що обумовлюють можливість її використання в якості джерела нутрієнтів для людини.

Дигідрокверцетин (ДКВ), що входить до складу, має капіляропротекторну і антиоксидантну активності, дає виражений ефект при повній відсутності мутагенної активності, надзвичайно низькій токсичності та безпеки для алергетиків.

ДКВ має широкий спектр фармакологічних властивостей. Він використовується в комплексній терапії різних захворювань серцево-судинної системи для зміцнення стінок судин і капілярів, нормалізації рівня холестерину і тригліцеридів у крові, коронарного кровообігу і скоротливості міокарда. ДКВ перешкоджає розвитку атеросклерозу і тромбозу, зменшує ризик виникнення інсульту та інфаркту. Як антиоксидант і радіопротектор, ДКВ захищає клітини організму від окислення вільними радикалами і зменшує негативний вплив несприятливих факторів оточуючого середовища.

ДКВ сприяє регенерації слизової оболонки шлунка, посилює гепатопротекторну функцію печінки, показаний при ревматизмі і вегето-судинній дистонії, позитивно впливає на нервову систему. Він зміцнює імунітет, пригнічує запальні процеси, показаний при діабеті.

При раціональній комбінації з лікарськими рослинами, що представлена у добавці, спостерігається потенціювання дії біологічно активних речовин, зменшується ризик виникнення побічних дій при застосуванні.

Таким чином, добавка дієтична «Капіллярол форте» може бути використана в раціонах дієтичного харчування з метою покращення функціонального стану судин та зміцнення судинної стінки, поліпшення функціональної діяльності серцево-судинної, нервової та імунної систем, попередження розвитку венозної недостатності та застою вен у нижніх кінцівках, як джерело флавоноїдів, зокрема дигідрокверцетину, рутину, кверцетрину.

## **«ТИРЕОФІТ» ЯК ЗАСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Владимирова І.М., Георгіянец В.А., Кравченко В.М.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Доведено, що для профілактики і лікування захворювань необхідно насамперед нормалізувати обмінні процеси. Причому робити це потрібно цілеспрямовано, тобто в тих ланках організму, в яких спостерігаються порушення. Вирішити цю проблему допомагають дієтичні добавки, що містять компоненти природного походження.

Експериментальне дослідження впливу добавки дієтичної «Тиреофіт» (виробник ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс») на функціональну активність щитоподібної залози проводили стандартним методом «зобної» реакції на щурах. Вміст тиреоїдних гормонів трийодтироніну ( $T_3$ ) та тироксину ( $T_4$ ) в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем.

Отримані дані експериментальних досліджень первинного фармакологічного скринінгу свідчать про наявність тиреоїдстимулюючої дії на щитоподібну залозу, що підтверджується підвищенням рівня  $T_3$  в порівнянні з контрольною групою дослідних тварин. Що стосується рівня гормону  $T_4$ , то відмічається зменшення його вмісту в порівнянні з контрольною групою. Переважний тиреоїдстимулюючий вплив, виявлений у відношенні гормону  $T_3$ , можливо пояснити механізмом дії рослинних йодовмісних засобів. Відомо, що 80 % циркулюючого в крові  $T_4$  піддається монодейодуванню з утворенням еквівалентних кількостей  $T_3$  та реверсивного  $T_3$  ( $rT_3$ ). Сучасні кінетичні дослідження доводять, що циркулюючий в крові  $T_3$  переважно утворюється за рахунок екстратироїдальної дейодинації  $T_4$  в більш активну форму 3,5,3'-трийодтиронін ( $T_3$ ) під дією ферменту йодтиронін-5'-дейодинази І типу. Існує певна зворотна кореляція між рівнем  $T_4$  в сироватці крові та швидкістю дейодинації  $T_4$  та  $T_3$ , тобто при дефіциті  $T_4$  відбувається його швидка конверсія в активну форму гормону –  $T_3$ .

Проведене фармакологічне дослідження добавки дієтичної «Тиреофіт» обґрунтовує можливість застосування даного продукту в раціонах дієтичного харчування як джерело рослинного йоду з метою підтримки фізіологічного функціонального стану щитоподібної залози.

## **БЕТА-БЛОКАТОР МЕТОПРОЛОЛ ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОНКОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ**

Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н., Тельгозин Е.Т.  
Алматинский региональный онкологический диспансер  
Республика Казахстан

В течении периоперационного периода отмечается значительное напряжение всех органов и систем организма. Активация симпатoadреналовой системы ведёт к нарастанию числа сердечных сокращений и повышению артериального давления, что увеличивает потребность миокарда в кислороде и провоцирует развитие ишемии миокарда (Mangano D.T., 1990). С увеличением в последнее время количества, объёма и длительности оперативных вмешательств в онкологии у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, эта проблема становится особенно актуальной. Анестезиологу в онкологической клинике приходится чаще сталкиваться с гипердинамической реакцией кровообращения (ГРК), чем в общехирургической в связи повышенной эмоциональной лабильностью онкобольных (Русина Н.А., 2011).

ГРК обычно купируют повышением дозировок вводимых анестетиков, что патогенетически не обосновано. В настоящее время для купирования периоперационной тахикардии и гипертензии применяются нитраты, антагонисты кальция и бета-блокаторы. Нитраты эффективно купируют гипертензию, но вызывают тахикардию, снижают диастолическое давление, ответственное за коронарный кровоток, вызывая «синдром обкрадывания». Антагонисты ионов кальция оказывают выраженное гипотензивное действие, однако у онкобольных, в большинстве своём имеющих исходную гиповолемию, могут способствовать развитию тяжёлой гипотонии.

Бета-блокаторы блокируют  $\beta$ -адренорецепторы, снижая эффекты катехоламинов, оказывая отрицательный хронотропный эффект. При снижении частоты сердечных сокращений уменьшается потребление кислорода миокардом. В анестезиологии длительное время применялся неселективный  $\beta^1$  и  $\beta^2$ -адреноблокатор пропранолол, имеющий форму, пригодную для внутривенного введения. В последнее время он исчез с рынка СНГ.  $\beta^1$ -адреноблокатор метопролол в таблетированной форме давно и успешно применяется в кардиологии. С появлением в Республике Казахстан инъекционной формы метопролола (беталок®, AstraZeneca), стало возможным корректировать ГРК в периоперационном периоде на современном уровне. В периоперационном периоде метопролол применяется в



следующих случаях: исходная гипертензия и тахикардия у эмоционально лабильных больных, профилактика ГРК при отмене таблетированных  $\beta$ -адреноблокаторов, ГРК при вводной анестезии и интубации трахеи и в ответ на нахождение в дыхательных путях интубационной трубки. Колебания гемодинамики при вводной анестезии и интубации не всегда коррелируют с уровнем анестезии, а зависят от индивидуальных особенностей компенсаторно-приспособительных реакций (Capuzzo M., 2010, White P.F., 1998).

С января по май 2012 года в Алматинском региональном онкологическом диспансере метопролол применялся у 16 пациентов. Возраст больных от 36 до 76 лет. Женщин было 10 (62,5%), мужчин 6 (37,5%). Четверо больных (25%) получали в течение длительного времени таблетированный метопролол. Все больные в данном наблюдении имели сопутствующую патологию. Большинство больных (87,5%) имели сочетание двух и более сопутствующих заболеваний. Девять больных (56,25%), несмотря на проведённую подготовку (атаракс 50 мг внутрь перед сном) и премедикацию (промедол 20 мг, димедрол 10 мг, диазепам 10 мг), при поступлении в операционную отмечалась ГРК. У 7 пациентов (43,75%) отмечалась ГРК после вводной анестезии и интубации при исходной нормодинамике. У одной больной (6,25%), до операции получавшей метопролол в таблетках, отмечалась и исходная ГРК и ГРК после интубации. Метопролол применялся при систолическом АД 160 мм рт.ст и выше и Р 106 ударов в минуту и выше. Разведённый метопролол (1 мг препарата + 9 мл 0,9% натрия хлорида) вводился дробно по 0,2-0,5 мг до достижения целевых показателей давления и пульса, т.е. снижение Р до 80-90 уд. в минуту и систолического АД до 120-130 мм рт.ст. Средний расход препарата составил 2,2 мг (рекомендуемая средняя доза 10-15 мг, максимальная доза составляет 20 мг). У двух пациентов с исходной ишемией миокарда отрицательной ЭКГ динамики не отмечено. Анестезиологическое пособие после применения метопролола отличалось стабильностью показателей гемодинамики на фоне применения расчётных дозировок анестетиков. Контрольная группа больных в данном исследовании отсутствует, поскольку на рынке Республики Казахстан нет инъекционной формы препарата с аналогичными или близкими свойствами.

$\beta^1$ -адреноблокатор метопролол в инъекционной форме позволяет эффективно снимать ГРК в периоперационном периоде, обусловленную высокой эмоциональной лабильностью пациентов, отменой  $\beta$ -адреноблокаторов перед операцией, манипуляциями при вводной анестезии и интубации трахеи. Применение препарата позволяет надёжно контролировать ЧСС, предотвращает и купирует коронарную недостаточность.

## ПОШУК ПРОТИПУХЛИННИХ АГЕНТІВ СЕРЕД ТІАЗОЛІДИНОНІВ З ПІРАЗОЛІНОВИМ ТА 2-ОКСОІНДОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТАМИ

Гаврилук Д.Я., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б.  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Львів

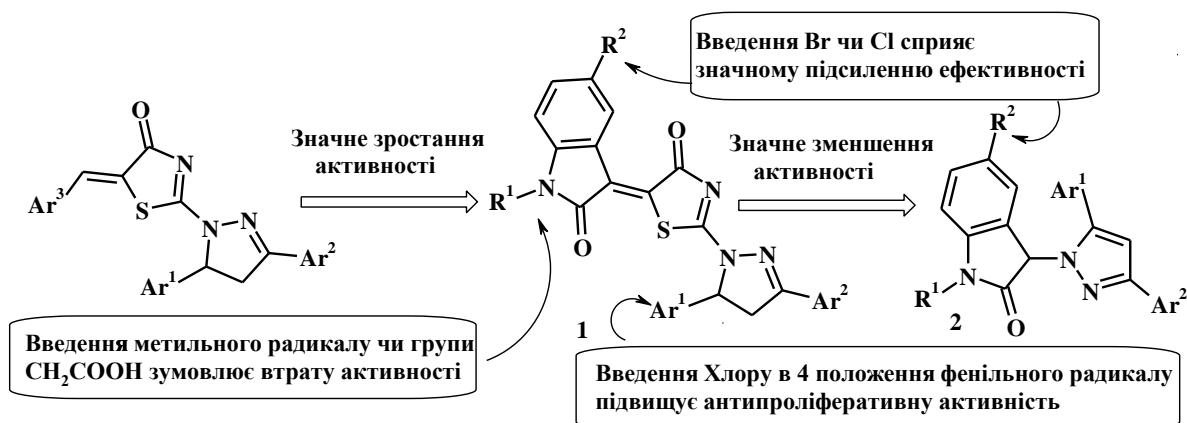
Результати наших попередніх досліджень свідчать, що поєднання тіазолідинового фрагменту з іншими гетероциклами є перспективним напрямком пошуку нових протипухлинних агентів серед похідних 4-тіазолідинону. Так серед піразолін-тіазолідинонів та бензтіазоліл-тіазолідинонів ідентифіковано ряд високоактивних сполук з широким спектром антимітотичної дії. Водночас встановлено, що піразолін-індоліни володіють вираженим селективним впливом на окремі пухлинні лінії в мікромолярній концентрації. Тому логічним продовженням даних досліджень в контексті «гібрид-фармакофорного» підходу є пошук потенційних протипухлинних агентів серед похідних тіазолідинону з піразоліновим та 2-оксоіндоліновим фрагментами в молекулах.

В умовах трикомпонентної «one-pot» реакції між 3,5-діарил-1-тіокарбамоіл-2-піразолінами, монохлороцтовою кислотою та відповідними ізатинами в присутності ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти здійснено синтез цільових 3-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іліден]-2,3-дигідро-1*H*-індол-2-онів **1**. З метою встановлення впливу тіазолідинового фрагменту на реалізацію протипухлинної дії одержано групу індолін-піразолів **2**.

Фармакологічний скринінг синтезованих сполук на протиракову активність проводився в Національному Інституті Раку (NCI, США). За результатами дослідження 35 сполук (20 з групи **1** та 15 з групи **2**) 21 сполука володіла виразною протипухлинною активністю в концентрації 10 мкМ та була відібрана для ґрунтового *in vitro* скринінгу в інгредієнті концентрацій. Серед тестованих речовин ідентифіковано 5 сполук-лідерів (похідні групи **2**), які відібрано для *in vivo* досліджень, згідно рішення Комітету Біологічних Досліджень NCI.

Аналіз кореляції «структура-протипухлинна активність» дозволяє констатувати: 1) активність досліджуваних сполук залежить від поєднання трьох гетероциклів в одній молекулі, так піразолін-тіазолідинон-індоліни **1** виявились значно активнішими від піразолін-тіазолідинонів та піразолін-індолінів, описаних нами раніше, чи піразоло-індолінів **2**; 2) введення атома галогену (Br чи Cl) в 5 положення ізатинового фрагменту дозволяє досягти 10-ти кратного підвищення активності (1 log на GI<sub>50</sub> рівні) в порівнянні з 5-незаміщеними аналогами; 3) введення метильного радикалу

чи групи  $\text{CH}_2\text{COOH}$  в 1*N*-положення ізатинового фрагменту зумовлює повну втрату активності; 4) природа замісника в 5-арильному фрагменті піразолінового циклу також впливає на реалізацію протипухлинного ефекту, зокрема введення 4-хлоро-радикалу підвищує активність в порівнянні з 2-ОН, 4-ОМе та  $\text{NMe}_2$  групами; 5) заміна фенільного фрагменту в 3 положенні піразоліну на нафтильний не має значного впливу на прояв протипухлинної дії, однак введення 4-метоксифенільної групи у вказане положення дещо зменшує ефективність.



З метою спроби теоретичного обґрунтування потенційних біомішеней для високоактивних сполук проведено *COMPARE* аналіз з використанням web-ресурсу NCI. Для досліджуваних сполук встановлено найвищі значення коефіцієнтів кореляції Пірсона ( $\text{PCC} \approx 0,6 \div 0,7$ ) до ехіноміцину та бруцеантину (інгібіторів синтезу РНК).

Проведені дослідження є науковим підґрунтям для спрямованого синтезу нових «лікоподібних молекул» з групи піразолін-тіазолідинон-індолінів та вивчення механізму реалізації їх протипухлинної активності.

# ВИЗНАЧЕННЯ ЕНАНТІОМЕРІВ ВЕНЛАФАКСИНУ В СИРОВАТЦІ МЕТОДОМ КАПІЛЯРНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ

Галькевич І.Й.

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

Венлафаксин – антидепресант, який призначається для терапії великих депресивних розладів (клінічної депресії). Відноситься до групи селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну. При відміні препарату характерним є яскраво виражений синдром відміни.

Препарат складається з двох активних енантіомерних рацемічних форм, які не вдається розділити методами ГХ та ВЕРХ. Тому мета роботи полягала в розробці умов виявлення та кількісного визначення енантіомерів венлафаксину методом капілярного електрофорезу.

В дослідженнях використовували кров пацієнтів, яким призначався венлафаксин. Деякі пацієнти приймали венлафаксин та інші антидепресанти, зокрема кветіапін, докsepін та буспірон.

При підготовці проби для аналізу 2 мл крові центрифугували 15 хв при 10000 об/хв. Сироватку кількісно пропускали через катриджі «Oasis» (30 мг), які попередньо кондиціонували 1 мл метанолу та 1 мл води. Сорбент промивали 1 мл універсальної буферної суміші (рН 6,84) та 1 мл води. Елюювання препарату проводили 1 мл метанолу. Метанольний розчин випаровували досуха в потоці азоту. Сухі залишки розчиняли в 1 мл суміші, що містила фосфатний буферний розчин (рН 2,5) та воду (1:1). Другу серію проб розчиняли в 1 мл суміші: фосфатна буферна суміш (рН 2,5), та по 0,25 мл 0,001 М водних розчинів  $\alpha$ - та  $\beta$ - циклодекстринів.

Проби аналізували методом капілярного електрофорезу. Дослідження проводили на приладі моделі Agilent CE, використовуючи капілярну колонку довжиною 1 м. Ввід проби тривав 5 сек під тиском 50 mbar. Температура – 20°C, довжина хвилі детекції 200 нм.

Встановлено, що лише в присутності циклодекстринів венлафаксин розділявся на два піки, що відповідають S(+) та R(-) енантіомерам із часом утримування  $8,065 \pm 0,04$  хв та  $9,209 \pm 0,03$ хв. Введення  $\alpha$ -циклодекстрину в склад буферної суміші покращує розділення енантіомерів. За площею піків визначали вміст кожної із енантіомерних форм венлафаксину. Із модельних зразків сироватки ізолюється від 82,94 до 92,37% венлафаксину. Енантіомери венлафаксину розділяються з кветіапіном, докsepіном та буспіроном.

Межа визначення венлафаксину в крові методом капілярного електрофорезу становить 25-28 нг/мл.

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОТРОПНОЇ ДІЇ НОВОГО РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ КАПСУЛ «ГЕПАФІСАН»**

Геруш О.В., Леницька О.Б., Кошова О.Ю.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Для визначення можливої імунотоксичної дії капсул «Гепифісан» досліджували характер впливу лікарського засобу на гуморальну і клітинну ланки імунної системи здорових тварин. Дослідження проведені на 60-ти статевозрілих нелінійних мишах. Досліджуваний об'єкт вводили в умовнотерапевтичній дозі 75 мг/кг та в дозі, яка в 10 разів її перевищує – 750 мг/кг, один раз на добу внутрішньошлунково впродовж періоду імунізації (5 днів).

Характер впливу тест-зразка на гуморальну ланку імунітету оцінювали за рівнем гемаглютинінів (ГА) у сироватці крові та кількістю антитілоутворюючих клітин (АУК) в селезінці. Титр ГА визначали за реакцією аглютинації методом серійних розведень у полістиролових планшетах, який ґрунтується на здатності антитіл (аглютинінів), які містяться в сироватці крові імунізованих тварин, склеювати в ізотонічному розчині хлористого натрію еритроцити барана, що використовуються як антиген. Визначення кількості АУК селезінки проводили за допомогою методу локального гемолізу в гелі, який засновано на здатності лімфоїдних клітин експериментальних тварин, що імунізовані чужорідними еритроцитами, секретувати антиеритроцитарні антитіла, які викликають лізис еритроцитів у присутності комплементу.

Стан Т-клітинного імунітету на тлі введення капсул «Гепифісан» визначали за реакцією гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) за методом К.Р.Kitamura, яка націлена на визначення здатності лікарського засобу впливати на продукцію сенсibiliзованими лімфоцитами-ефекторами медіаторів, які викликають інфільтрацію в тканині клітинних елементів.

Результати отриманих даних свідчать, що капсули «Гепифісан» у дозах 75 та 750 мг/кг не впливають на функціональну активність Т-клітин-ефекторів реакції ГСТ та на рівень АУК селезінки і титр ГА у сироватці крові експериментальних тварин.

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що капсули «Гепифісан» у дозах 75 і 750 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні не проявляють імунотропних властивостей.

# **СОВРЕМЕННЫЕ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ МИНЕРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ**

Гиоргобиони М., Бакуридзе А., Зурашвили Б., Путкарадзе Дж.,  
Бакуридзе Л., Саникидзе Т.  
Тбилисский Государственный Медицинский Университет,  
ООО «Неофарми», Ассоциация Медицинской Экологии,  
Грузия

В настоящее время во всем мире растет риск отрицательного воздействия ионизирующей радиации на здоровье населения, что обусловлено интенсификацией эксплуатации атомных электростанций, военных, геоэкологических и политических процессов и учащением медицинских радиопроцедур. Атомные катастрофы, случившиеся в последние десятилетия (Чернобыль, Фукусима и др.), обуславливают необходимость учитывать возможный рост отдаленных последствий воздействия радиоактивного излучения на организм.

Многочисленные исследования проводятся во всем мире с целью создания эффективных и безопасных радиопротекторов. В последние годы особый интерес исследователей привлекают натуральные соединения с антиоксидантными свойствами. Эти соединения участвуют в активации адаптационных механизмов организмов ответ на пострadiaционные эффекты и способны обеспечить защиту здоровых клеток от повреждения.

Мы предлагаем использовать серию биологически активных добавок (БАД)- Геомин, Фитомин, Геомин Форте, созданных в Грузии на базе минеральных соединений (клиноптилолитов). Эти препараты представляют собой сорбенты нового поколения, характеризующиеся высокой биологической активностью. Антиоксидантная активность этих препаратов в 200 раз превышает активность аскорбиновой кислоты и токоферола; они действуют непосредственно на уровне биологических мембран в качестве поверхностных доноров электронов.

Необходимо отметить перспективы применения Геомина Форте на фоне стандартной терапии в очагах радиоактивного загрязнения с целью коррекции радиоиндуцированного окислительного стресса, улучшения состояния здоровья населения и повышения адаптационных механизмов организма. Предварительными исследованиями доказана мембранопротекторные, детоксицирующие, ярко выраженные антиоксидантные свойства этого препарата.

# **МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЛОКАЛЬНОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК**

Гринь В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Возрастание популярности отдыха на южных курортах в течение всего года, чрезмерное увлечение соляриями и длительное пребывание людей в условиях солнечного облучения, связанное с выполнением профессиональных обязанностей, приводят к неблагоприятным последствиям для здоровья человека. Большинство негативных эффектов ультрафиолетового облучения (УФО) связывают с влиянием на иммунитет. Оксид азота (NO) действует как сигнальная молекула между клетками иммунной системы. Однако роль NO в формировании отдаленных иммунных реакций не установлена. Целью нашего исследования являлось изучение влияния лекарственных средств с фотозащитными эффектами «Альтан» и «Витамин А» на содержание метаболитов NO сыворотки крови морских свинок в постэритемный период УФО кожи. Исследования проводились на 42 морских свинках-альбиносах массой 650-800 г, распределенных на четыре группы: первая – интактные (n=6); вторая – животные, подвергшиеся локальному УФО (контроль, без лечения, n=12); животным третьей (n=12) и четвертой (n=12) групп в лечебно-профилактическом режиме назначали препараты «Альтан» и «Витамин А» соответственно. Фотопротекторную активность лекарственных средств изучали на модели острого экссудативного воспаления – УФ-эритемы. Эритему вызывали с помощью ртутно-кварцевой лампы ОКН-11М. Облучение проводилось дозой 10 МЭД (сверхэритемная доза, вызывает экссудацию). Эритемную реакцию учитывали через 1, 2, 4 часа после облучения и ежедневно вплоть до ее исчезновения и оценивали в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – слабая эритема, 2 – четко выраженная эритема. Суммировали интенсивность трех пятен. «Альтан» и «Витамин А» вводились перорально в лечебно-профилактическом режиме за 40 мин до, через 2 часа после облучения и ежедневно до исчезновения эритемы. Животных выводили из эксперимента сразу после исчезновения эритемы и на 28-е сутки путем декапитации под анестезией с использованием тиопентала-натрия в соответствии с нормами биоэтики. Содержание общих метаболитов NO и нитрит-аниона в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, нитратов – путем математического расчета. Полученные данные обрабатывались статистически, при сравнении выборок использовался критерий Стьюдента. Результаты нашего исследования показали, что у интактных животных содержание общих мета-

болитов NO в сыворотке крови составляло  $42,78 \pm 3,59$  мкмоль/л, нитрит-аниона –  $5,64 \pm 0,46$  мкмоль/л и нитратов –  $37,14 \pm 2,89$  мкмоль/л. У свинок без лечения исчезновение эритемы наблюдалось на 12 сутки. В это время содержание общих метаболитов NO в крови достоверно превышало норму на 46%, на 28 сутки – на 40%. Концентрация нитрит-аниона и нитратов так же была больше на 28% и 48%, к 28 суткам – на 22% и 40% соответственно по сравнению с интактной группой. Под влиянием препарата «Альтан» эритема исчезала на 11 сутки. В это время уровень общих метаболитов NO был меньше, чем в группе без лечения, на 29%, на 28 сутки – на 35%. Концентрация нитрит-аниона также была меньше в аналогичные сроки на 22% и 21%, нитратов – на 29% и 37%. При лечебно-профилактическом применении препарата «Витамин А» эритема исчезла на 12 сутки. Направленность изменений уровня метаболитов NO не отличалась от обнаруженных под действием препарата «Альтан». На момент исчезновения эритемы содержание общих метаболитов NO сыворотки крови морских свинок было ниже на 27%, нитрит-аниона – на 18%, нитратов – на 29% по сравнению с контрольной группой. На 28 сутки концентрация общих метаболитов NO была достоверно меньше на 31%, чем в группе без лечения. Уровень нитрит-аниона и нитратов к 28 суткам также был ниже на 20% и 33% соответственно. Таким образом, локальное УФО кожи морских свинок в дозе 10 МЭД сопровождается выраженным увеличением концентрации метаболитов NO крови в постэритемный период (12-28 сутки после УФО), что свидетельствует о достаточно серьезных нарушениях иммунных процессов. Лечебно-профилактическое применение препаратов «Альтан» и «Витамин А» приводит к снижению содержания метаболитов NO в крови, однако последние не достигают физиологических значений даже в отдаленные после УФО сроки.



## ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИОКСИДАНТУ «РЕКСОД» ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Деримедвідь Л.В., Кривуша О.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Цукровий діабет (ЦД) визнано у світі неінфекційною епідемією, що належить до 5 головних причин смертності населення в більшості країн світу. За останні 10 років кількість хворих на цукровий діабет в Україні збільшилась більш ніж у 1,5 рази й складає близько 1 млн. З огляду на велику поширеність захворювання на ЦД і високу частоту розвитку ДР, що призводить до інвалідності, усе більшого значення набуває питання їхнього лікування, оскільки використання традиційних методик, які включають антикоагулянти, судинорозширювальні засоби, інгібітори альдоноредуктази та спазмолітики, не завжди досить ефективне.

Результатами багатьох досліджень, що проводились протягом останніх 15 років показано, що майже 60% усіх патологічних станів супроводжується дискоординацією систем антиоксидантного захисту та надмірною активацією процесів вільнорадикального окислення (ВРО) з формуванням так званого «оксидативного стресу». Активация процесів ВРО є також і одним із чинників формування цукрового діабету. Як відомо, надмірна генерація активних форм кисню (насамперед супероксидного аніон-радикалу) в мітохондріях  $\beta$ -клітин викликає опосередковане пригнічення синтезу інсуліну та опосередковано сприяє розвитку інсулінорезистентності.

Серед значної кількості факторів, які сприяють розвитку ЦД та його ускладнень, особливе місце приділяється розвитку оксидативного стресу. Утворення продуктів вільнорадикального окислення (ВРО) та пероксинітриту спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, призводить до активації тромбоцитів та моноцитів, проліферації гладко-м'язових волокон, що викликає прогресування діабетичних ангіопатій. В останні роки процес ВРО розглядають у якості універсального механізму, що об'єднує основні біохімічні шляхи токсичного впливу гіперглікемії на судини. Для запобігання ВРО-обумовлених пошкоджень при цукровому діабеті виправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати розвиток цукрового діабету шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню та продуктів ВРО. Тому в комплексну фармакотерапію ЦД включають антиоксиданти, що дозволяє знизити надмірну активність процесів ВРО, зокрема в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози та клітинах ендотелію.

Найчастіше при лікуванні ЦД та його ускладнень використовують тіоктову кислоту, кверцетин,  $\alpha$ -токоферолу ацетат. Однак, ці антиокисни-

ки переважно гальмують перекисне окислення ліпідів і майже не впливають на ініціацію ВРО.

Головна роль у захисті клітин на початкових стадіях ВРО від активних форм кисню відводиться ферментам супероксиддисмутазам (СОД), які перетворюють супероксидний аніон-радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ) в менш реакційноздатний перекис водню. На сьогодні клас ферментів супероксиддисмутази є єдиними серед інших антиокисних ферментів, які безпосередньо гальмують вільнорадикальні реакції на так званій «нульовій» стадії. Тому, зважаючи на значну роль вільнорадикальних механізмів розвитку інсулінової недостатності та ускладнень діабету, є патогенетично обґрунтованим використання препаратів супероксиддисмутази, зокрема препарату рекомбінантної. Наші дослідження присвячені вивченню ефективності використання препарату рекомбінантної супероксиддисмутази – рексод за умов експериментальної відносної та абсолютної інсулінової недостатності та інсулінорезистентності. На основі комплексних експериментальних досліджень встановлено, що рексод відновлює антиоксидантний баланс, виявляє ангіопротекторні і мембранопротекторні ефекти. Встановлено, що при застосуванні рексод в умовах експериментальної відносної та абсолютної інсулінової недостатності спостерігається достовірне покращення функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, збільшення чутливості до інсуліну, покращення толерантності до вуглеводів. Крім того результати проведених досліджень свідчать, що рексод за умов експериментальної абсолютної інсулінової недостатності зменшує розвиток діабетичної нефропатії та проявляє антиатерогенні властивості.

Встановлено, що рексод проявляє антигіперглікемічні властивості лише за умов наявності патології, що супроводжується оксидативним стресом та порушеннями вуглеводного обміну. Експериментально доведена ефективність комбінованого застосування рексод з антиоксидантами та пероральними цукрознижувальними препаратами.

Таким чином, на підставі фармакологічних досліджень рексод доведена доцільність її клінічної апробації як препарату для корекції інсулінорезистентних станів, зокрема метаболічного синдрому.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)-8-ГІДРОКСИМЕТИЛКСАНТИНІВ

Дячков М.В., Александрова К.В., Шкода О.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

У теперішній час антибактеріальні засоби широко застосовуються у патогенетичній терапії інфекційних захворювань. В той же час вони являються головним класом лікарських засобів, активність яких з часом знижується у зв'язку з появою резистентних штамів мікроорганізмів. Також відомо, що антибіотики негативно впливають на мікробіоценоз, викликають дисбактеріози, порушують процеси всмоктування й засвоювання різних нутрієнтів і, в цілому, знижують імунітет організму.

Враховуючи вищезазначене, проблема створення нових високоефективних класів антибактеріальних препаратів є досить актуальною для сьогодення.

Оскільки синтетичні похідні пурину та ксантину мають широкий спектр біологічної дії, зокрема антибактеріальну (пуроміцин), у якості вихідної сполуки для створення нових протимікробних засобів нами були взяті 3-бензил(феніл)-8-гідроксиметилксантини, з яких шляхом хімічних перетворень були отримані різноманітні похідні: кислоти, естери, гідразони, тіосемікарбази, гідрази, що за попередніми прогнозами комп'ютерного аналізу *PASS C&T* показали високі результати на протимікробну та протигрибкову активність.

Структура всіх синтезованих сполук була підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів аналізу (ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії).

Протимікробна активність нових синтезованих сполук вивчалась на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ. Визначення проводили методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Перевірялась активність відносно еталонних тест-штамів мікроорганізмів та грибів.

В результаті проведених скринінгових випробувань виявилось, що майже всі речовини, що досліджувались, виявляють антимікробну та фунгіцидну активність, а активність деяких сполук перевищує еталонні препарати. Дослідження у даному напрямку продовжуються.

## **ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ ПУТЕМ ИХ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ**

Евглевский А.А., Коломиец В.М.

ГБОУ ВПО КСХГА, ГБОУ ВПО КГМУ, г. Курск, Россия

Многолетнее применение противомикробных средств и воздействие физических и химических мутагенов привело к появлению микробов, устойчивых к антибиотикам, в том числе продуцирующих расщепляющие антибиотики ферменты бета-лактамы. Для повышения эффективности антибиотиков в их химическую структуру вводят фтор, пиперазиновый радикал или комбинируют с другими антибиотиками: суббактам с ампициллином, янтарной, лимонной, фумаровой и другими органическими кислотами и их солями (сукцинатами, пробиотиками). Наибольший антибактериальный эффект получен при комбинации с клавулановой кислотой.

Целью исследований является повышения эффективности антибиотиков.

Материалы и методы. Использованы антибиотики различных групп, в частности пенициллин, гентамицин, тетрациклин, амоксиклав, неомицин, полимиксин, эритромицин и канамицин, производства различных фирм и разрешенные к применению в РФ. С целью повышения устойчивости к расщепляющему действию бактериальных ферментов и создания стабильной структуры проведена их полимеризация и детоксикация с помощью растворов формалина под воздействием различной продолжительности температурных режимов. Ранее для детоксикации и полимеризации с целью повышения эффективности антибиотиков формалин не использовали.

Результаты исследований. На первом этапе использовано по 60 флаконов лиофилизированных пенициллина, эритромицина, канамицина, тетрациклина, гентамицина, полимиксина, неомицина и амоксиклава, в которые с помощью шприца внесли по 5,0 мл раствора формалина и подвергли детоксикации и полимеризации путем температурного воздействия в течение 7 суток. Далее методом титрования определено остаточное содержание формалина в растворах антибиотиков до и после лиофилизации и установлено, что в жидких растворах антибиотиков содержание формалина снизилось до 0,05%, а после лиофилизации содержание формалина составило 0,01%.

Следующим этапом стало определение безвредности модифицированных антибиотиков. Белым мышам подкожно введено по 0,2-0,3 мл модифицированного пенициллина и полимиксина, трехкратно, у животных не было отмечено выраженных токсических явлений и гибели при наблюдении в течение 12 суток. При пятикратном с интервалом в 1 сутки под-

кожном введении 5 телятам пенициллина, 5 телятам гентамицина, 5 телятам тетрациклина и 5 телятам полимиксина все животные остались живыми, на месте введения препаратов не отмечено гнойно-некротических поражений в течение 20 суток. Подкожное введение морским свинкам модифицированного пенициллина в объеме 2-3 мл трехкратно с интервалом 24 часа также не вызвало образования гнойных абсцессов на месте введения и гибели животных в течение 15 суток.

Антибиотическую активность полученных антибиотиков определяли в отношении тест-микроорганизмов – эшерихий, стафилококков, сальмонелл, *Bac. Subtilis* и протей, выделенных от больных животных и птиц. Использовали метод серийных разведений (ЕД/мл, мкг/мл) модифицированных препаратов и проводили сравнительную оценку их эффективности) при посеве в жидкой среде, содержащей 10000 микробных клеток в 1 мл, и сравнивали с соответствующими им коммерческими препаратами.

Выводы. При детоксикации и полимеризации антибиотиков пенициллина, эритромицина, канамицина, тетрациклина, гентамицина, полимиксина, неомицина и амоксиклава раствором формалина, под воздействием различной температуры установлено повышение, в сравнении с контрольными антибиотиками, на  $50 \pm 10\%$  их бактерицидного действия на *E.coli*, *S.aureus*, *S.dublin*, *Bac. Subtilis* и *Pr. Vulgaris*.

## РЕАКЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ ТА ЛЕЙКОЦИТІВ ДОРΟΣЛИХ ЩУРІВ НА ГІПОКСІЮ

Жемела О.Д., Березянкoва А.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Лейкоцити характеризуються тим, що в них кисень інтенсивно споживається та постійно відбувається генерація АФК (активних форм кисню), необхідних для знищення патогенів. Антимікробна функція нейтрофілів обумовлена продукцією супероксиданіона, який являється попередником інших АФК у мітохондріях та стимулює синтез антимікробних пептидів та білків. Продукція супероксиданіона відбувається НАДФН-оксидазою. Фермент має особливості будови, завдяки яким супероксиданіон, утворений внутрішньоклітинно, може дифундувати до внеклітинного простору, тобто в кров. Тромбоцити, моноцити, нейтрофіли і макрофаги, а також ендотелій судин при різних станах самі можуть стати джерелом екзогенних АФК, однак дія АФК безпосередньо на кількісні та якісні зміни в периферичній крові практично не вивчені. Як реагують тромбоцити і нейтрофіли на гіпоксію – також поки невідомо.

Мета роботи вивчити реакцію лейкоцитів і тромбоцитів дорослих щурів на гіпоксію.

Матеріали і методи. Гемічну гіпоксію викликали внутрішньо очереви́ним введенням нітриту натрію в дозі 5 мг/кг маси. Рівень генерації АФК визначали в крові по кількості ТБК-АП методом Стальной І.Д. та співавт., параметри гемограми – на автоматичному гематологічному аналізаторі MINDRAY BC-3000. Вивчення параметрів гемограми включало визначення кількості тромбоцитів і лейкоцитів, гемоглобіну, гематокритного числа і вивчення лейкоцитарних і тромбоцитарних індексів.

Результати. Встановлено, що гемічна гіпоксія супроводжується посиленням утворення активних форм кисню в крові у всі терміни дослідження (1, 3, 6 годин і через добу). В тій самий час збільшується і кількість ТБК-АП в 1,8; 4,2; 3,3 і 2,1 рази відповідно. Зміни динаміки кількості лейкоцитів і тромбоцитів при гемічній гіпоксії показало, що вміст лейкоцитів в периферичній крові збільшився на 39% в перші 30 хв., залишався підвищеним на 46% і 41% до 90 хв. і продовжував збільшуватися до 120 хв. На 180 хвилині експерименту відбувалося різке зниження кількості лейкоцитів на 21%, яке тривало до 6 годин спостереження та залишалося зниженим на 41% і 36% через добу. Ці результати свідчили про розвиток передумов спочатку до гіпер-, а потім гіпокоагуляції при гіпоксії організму. Критичним часовим періодом при цьому являлися перші 30 хвилин і 3 години з початку експерименту. Можливо, пониження кількості тромбоцитів на 180 хвилині дослідження обумовлено їх надлишковим поглинан-

ням при утворенні тромбів в мікроциркуляторному руслі у відповідь на пошкодження ендотелію під впливом АФК, рівень яких найбільш високий саме в цей період. Отримані нами результати вмісту тромбоцитів і лейкоцитів при гіпоксії непрямо вказують на розвиток ДВЗ-синдрому при гемічної гіпоксії з послідовним перебігом його фаз, коли гіперкоагуляція змінюється коагулопатією поглинання, а потім і гіпокоагуляцією. Наше припущення підтверджується тим, що в терміни 30-120 хв у щурів ми спостерігали зменшення часу згортання крові, а через 3-6 годин – подовження цього показника. Ми припускаємо, що динаміка змін кількості клітинних елементів крові в наших дослідженнях була обумовлена не тільки запальною реакцією на пункцію хвостової вени, але і гемодинамічними порушеннями при гіпоксії.

Висновки:

1. Гемічна гіпоксія супроводжується розвитком окислювального стресу і посиленням генерації активних форм кисню.
2. Зміни складу периферичної крові проявляються збільшенням кількості всіх формених елементів в перші 30 хвилин після реоксигенації, а потім поступовим зниженням їх кількості з максимумом к 180 хвилині дослідження.
3. Зміни кількості тромбоцитів при гемічної гіпоксії вказують на розвиток ДВЗ-синдрому в фазі гіпокоагуляції к 24 годинам після початку експерименту.

# **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**

Залюбовская О.И., Березнякова М.Е., Литвинова О.Н., Зленко В.В.,  
Фомина Г.П., Карабут Л.В., Авидзба Ю.Н.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Одним из распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета является диабетическая нефропатия. В последние годы диабетическая нефропатия стала одной из ведущих причин развития терминальной стадии хронической болезни почек, требующей применения дорогостоящих методов лечения – заместительной почечной терапии или трансплантации почек.

Многие исследователи обсуждают тесные патогенетические связи диабетической нефропатии, сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета и анемии, а также клиническое значение дефицита эритропоэтина.

Цель исследования: обосновать клиническую значимость и целесообразность коррекции анемического синдрома у пациентов с диабетической нефропатией.

Материалы и методы исследования. Обследовано 85 больных, с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией, не получающих заместительной почечной терапии, в том числе 45 пациентов с анемией и 32 пациента с нормальным уровнем Hb (контрольная группа).

Критериями исключения являлись первичные заболевания почек; онкологические, гематологические и другие заболевания, сопровождающиеся развитием вторичной анемии; острые инфекционные и гнойно-воспалительные заболевания; острый период инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Проводилось тщательное изучение жалоб, анамнеза, объективное обследование больных. Оценивались длительность сахарного диабета и характер медикаментозной терапии. На основе данных, полученных при антропометрии, рассчитывался индекс массы тела. Выполнялись клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, оценка микроальбуминурии, дополнительные инструментальные исследования и консультации специалистов для исключения непочечных причин анемии.

Для изучения выраженности системного воспаления методом иммуноферментного анализа определялись сывороточные уровни фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-  $1\beta$  и интерлейкина- 6. Референсные значения составляли:  $< 50$  пг/мг,  $< 50$  пг/мг, и  $< 5$  пг/мг соответственно. Исследования выполнялись на анализаторе Labsystems MR-600.



В клиническом анализе крови оценивались уровень НЬ, число эритроцитов и процент ретикулоцитов, среднее содержание НЬ в эритроците, средний объем эритроцита, число тромбоцитов и лейкоцитов, СОЭ. При оценке липидного обмена определялись сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности. Исследования выполнялись на анализаторе Cobas Integra 800.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенных исследований для большинства пациентов с диабетической нефропатией была характерна нормохромная нормоцитарная анемия. Отклонения от нормальных значений среднего содержания гемоглобина в эритроците и среднего объема в эритроците отмечалось у 39 и 29 % больных соответственно. Основным патогенетическим фактором развития анемии был абсолютный дефицит эритропоэтина, который наблюдался у 38 % больных с хронической болезнью почек. Следует отметить, что при добавлении препаратов железа в комплексное лечение больных диабетической нефропатией позволило достичь целевых значений гемоглобина у 83% пациентов с анемией, при этом отмечалась отрицательная связь между уровнем эндогенного эритропоэтина и процентом повышения гемоглобина. Показатели липидного обмена у больных с диабетической нефропатией, имеющих нормальный и сниженный уровень НЬ, в среднем не отличались, однако в подгруппе больных с ожирением наличие анемии было ассоциировано с более выраженными нарушениями липидного обмена.

Вывод. Таким образом, коррекция анемического синдрома при ведении больных с диабетической нефропатией демонстрирует положительную динамику клинико-лабораторных показателей качества жизни.

# **ОСОБЕННОСТИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕЦЕПТУРЫ ХАРЬКОВСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

Звягинцева Т.В., Миронченко С.И.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков

Эффективным средством в обеспечении качества подготовки студентов в медицинском вузе является привлечение их к научно-исследовательской работе (НИР). Важным является то, что преподаватель вуза сам активно принимает участие в научном процессе и это создает условия, когда студент получает часть знаний из первых рук. На кафедре фармакологии и медицинской рецептуры НИР студентов, которая проходит преимущественно в их свободное время, включает работу в студенческом научном кружке, участие в выполнении НИР совместно с сотрудниками кафедры, подготовку научного реферата, написание проблемного научного доклада, участие в студенческих научных конференциях, конкурсах, олимпиадах. Студенты составляют рефераты по отечественной и иностранной специальной литературе, овладевают навыками проведения эксперимента и обработки полученных результатов, выступают с сообщениями по результатам научных исследований. Студенты кафедры принимают активное участие в конкурсах НИР различного уровня, от внутривузовского до международного. Так, ежегодно кафедра в сотрудничестве с Российской Академией Естествознания организует и проводит секцию «Достижения современной фармакологии и перспективы их применения» в рамках международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум». За успехи, достигнутые в научно-исследовательской работе, студенты награждаются почетными грамотами, дипломами. За последние 5 лет кафедра фармакологии уверенно входит в число наиболее успешных подразделений университета по организации научно-исследовательской работы студентов.

Таким образом, удовлетворение результатами проведенных научных работ позволяет студентам задуматься о дальнейшем продолжении научных исследований, некоторые из них поступают в аспирантуру, выполняют диссертационную работу, что открывает перспективу преподавательской работы.

## **АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ЛІНКОМІЦИНУ СТОСОВНО STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Іванова Н.М., Деркач С.А., Коцар Е. В.  
ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України»,  
Харків

Шкіра хворих на atopічний дерматит засіяна різними мікроорганізмами, кількість яких значно більше, ніж на шкірі здорових людей. Так, наприклад, золотавий стафілокок (*Staphylococcus aureus*) висівається зі шкіри хворих atopічним дерматитом у 80-100% випадків. При шкірних захворюваннях мікробної етіології в більшості випадків основу медикamentозного лікування і профілактики складають антибіотики. Широке застосування антибіотиків має негативні наслідки, одним із яких є вироблення у збудників лікарської резистентності до антибіотиків.

У зв'язку з цим проблема профілактики і лікування інфекційних захворювань залишається актуальною.

Метою дослідження було вивчення ефективності дії антибіотиків у ліпосомальної формі стосовно *Staphylococcus spp.*

Визначення мінімально інгібуючої концентрації (МІК) лінкоміцину і його ліпосомальної форми проводили мікротитраційним способом. Контролем служила культура *Staphylococcus aureus* без антимікробних речовин. МІК вважалася найменша концентрація, що затримувала ріст *Staphylococcus aureus* протягом періоду інкубації.

У результаті проведених досліджень було знайдено, що антимікробна активність ліпосомального лінкоміцину, отриманих на основі яєчного лецитину щодо планктонних клітин *Staphylococcus aureus* вища, ніж антимікробна активність розчину лінкоміцину у 3 рази. Негативно заряджені ліпосоми з лінкоміцином були більш ефективні, ніж нейтральні ліпосоми: їх МІК у 7 разів було менше МІК розчину лінкоміцину у відношенні планктонних клітин *Staphylococcus aureus*.

## ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З КАТІАЗИНОМ

Івахненко О.Л., Стрілець О.П., Стрельников Л.С., Кустова С.П.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Одним із завдань сучасної фармацевтичної технології є забезпечення усіх показників якості лікарських препаратів при їх виробництві, розповсюдженні та зберіганні протягом усього запропонованого терміну. Також відомо, що м'які лікарські форми, що містять велику кількість водної фази, є сприятливим середовищем для росту та розмноження сторонньої мікрофлори. Присутність деяких мікроорганізмів в нестерильних лікарських засобах може призвести до втрати терапевтичної дії препарату. Тому метою даної роботи було вивчення мікробіологічної чистоти м'якої лікарської форми з катіазином для корекції порушень сперматогенезу. Об'єктами дослідження виступали зразки мазі з катіазином, які містили наступні компоненти: діючу речовину, диметилсульфоксид, гліцерин, емульгатор № 1, вазелінове масло, ніпагін та ніпазол. Для визначення мікробіологічної чистоти використовували методи, рекомендовані ДФУ: визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій та грибів, встановлення відсутності бактерій *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*. Відповідно до вимог ДФУ критерії прийнятності мікробіологічної чистоти готових нестерильних лікарських засобів для зовнішнього застосування повинні бути наступними: 1 г лікарського засобу повинен містити не більше  $10^2$  КУО бактерій та не більше 10 КУО грибів. Мікробіологічну чистоту досліджуваних зразків визначали відразу після отримання мазі та в процесі зберігання через кожні 6 місяців протягом 2 років. Результати досліджень показали, що у всіх зразках протягом усього терміну зберігання не виявлено наявності бактерій *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, а загальна кількість бактерій та грибів складає на початку експерименту менше 10 КУО в обох випадках, а через 24 місяці зберігання – менше 20 та 10 КУО відповідно. Таким чином, можна зробити висновок, що за показниками мікробіологічної чистоти усі досліджувані зразки мазі з катіазином для корекції порушень сперматогенезу при різних термінах зберігання відповідають вимогам ДФУ.

# **РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕВИЩА ДЕВЯСИЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Каденова М.К, Кунанбаева Г.С., Бевз Н.Ю.

Казахский национальный медицинский университет имени

С.Д. Асфендиарова , Республика Казахстан

Национальный фармацевтический университет, Украина

Перспективным направлением фармацевтической науки является создание лекарственных препаратов растительного происхождения.

Одним из распространенных лекарственных растений является девясил высокий, нашедший широкое применение в официальной и народной медицине. Девясил высокий способствует активизации естественных процессов восстановления кожи; улучшает обменные процессы; обладает антисептическим и фунгицидным действием; оказывает успокаивающее действие в области нанесения; устраняет зуд, раздражение, шелушение кожи; способствует снижению интенсивности воспалительных процессов; оказывает увлажняющий и успокаивающий эффект.

Девясил высокий, распространен практически повсеместно, является ценным лекарственным и пищевым сырьем, однако его химический состав изучен недостаточно полно. Остается актуальной также проблема переработки этого лекарственного сырья с целью получения биологических активных концентратов для профилактики и лечения кожных заболеваний в качестве лекарственных веществ.

Целью работы явилось получение спиртовых извлечений из корневищ девясила высокого, определение сухого остатка и проведение качественных реакций на основные группы биологически активных веществ (БАВ).

Девясил (лат.: *Inula helenium*) – крупное многолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных (лат.: *Compositae*). Корневище мясистое, короткое, часто многоглавое, с отходящими от него многочисленными длинными, толстыми корнями. Снаружи корни серовато-бурые, а внутри желтовато-белые, с буроватыми точечками (вместилищами с эфирным маслом). Стебель обычно один, высотой от 1 до 1,5 метра и более. Листья очередные, овальные, крупные, черешковые. Цветки золотисто-желтые, крайние – язычковые, остальные – трубчатые, собраны в корзинки, из которых образуются щитковидные метелки. Плод – семянка с хохолком. Цветет в июле-сентябре, плодоносит в сентябре-октябре.

Для определения сухого остатка получали спиртовые извлечения из корневищ девясила высокого. Для этого использовали метод спиртовой экстракции.

Для изучения полноты экстракции брали спирт различной концентрации – 30 %, 50 % и 70 %. По 10 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбы с притертой пробкой объемом 250 мл. Прибавляют по 100 мл различной концентрации, приготовленного следующим образом:

30% спирт (31,6 мл 96% спирта этилового и 70,7 мл воды);

50% спирт (52,6 мл 96% спирта этилового и 50,1 мл воды);

70% спирт (73,7 мл 96% спирта этилового и 28,8 мл воды) [4].

Экстракцию спиртом проводят 72 часа (3 дня). На четвертый день спиртовую вытяжку фильтруют через фильтровальную бумагу. Из 100 мл каждого спиртового извлечения отбирают аликвоту, равную 10 мл, помещают в разные фарфоровые чашки, предварительно взвешенные, и взвешивают с точностью до 0,0001 г. Каждое извлечение упаривают на водяной бане до полного удаления экстрагента. Затем остаток сушат на воздухе еще 48 часов до сухого остатка. Остаток взвешивают. Наибольший выход экстрагируемых веществ (около 22%) был получен при использовании в качестве экстрагента 30 % спирта этилового

Основными действующими веществами корневищ девясила высокого являются крахмал и инулин, поэтому были проведены качественные реакции на эти группы БАВ. Крахмал обнаруживали реакцией: при нанесении на поперечный срез корневища 2-3 капель раствора йода наблюдается синее окрашивание.

Подобно крахмалу, инулин служит запасным углеводом, встречается во многих растениях, главным образом, семейства сложноцветных. В растениях вместе с инулином почти всегда встречаются родственные углеводы.

Инулин определяли следующим образом: при нанесении на поперечный срез 2-3 капель 20 % спиртового раствора тимола и 1 капли кислоты серной концентрированной наблюдалось оранжево-красное окрашивание.

Установлено, что девясил высокий является перспективным растительным сырьем для применения в медицине.

Получены спиртовые извлечения из корневища девясила. Для экстракции использовали 30 %, 50% и 70% спирт. Установлено, что наибольшее количество экстрагируемых веществ было получено при использовании в качестве растворителя 30% спирта.

## ТИОЦЕТАМ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТА

Кальчук Р.О.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков

Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) приводят к возникновению парадонтита, распространённость которого в настоящее время достигает высокого уровня без тенденции к снижению. Исходя из того, что такие стоматологические заболевания как стоматит и гингивит, возникающие на основе воспаления СОПР, или кариес, как следствие метаболических нарушений в ткани зуба, связывают с психосоциальными причинами и относят к современным факторам риска, новым подходом к оптимизации их лечения может быть применение средств с антистрессовой активностью. К их числу относятся тиоцетам, который, благодаря своему составу (пирацетам и тиотриазолин), способен предупреждать типичные стрессовые нарушения, в том числе и при воспалительной стоматологической патологии. Эффективность тиоцетама (250 мг/кг однократно в желудок) изучена на экспериментальной модели воспаления СОПР у крыс при 5-иминутном втирании 4% раствора едкого натрия в челюстно-альвеолярную складку на уровне клыков под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг в/бр) сравнительно с контролем без лечения и с эмоционально-стрессовыми показателями при иммобилизации. В этих условиях наблюдалось положительное влияние тиоцетама на местные и общие, в т.ч. и эмоционально-стрессовые, проявления воспаления СОПР. При этом восстанавливается визуальная картина воспаления, температура тела и количество лейкоцитов в крови. Это сочетается с сохранением функционального состояния СОПР, поданным биохимических и морфологических показателей. Частично нормализуются системные нарушения, возникающие при воспалении СОПР и стрессе. На основании описанных наблюдений, можно считать целесообразным включение тиоцетама в комплексную терапию воспалительных заболеваний СОПР в связи с его стресспротекторными свойствами, направленными на защиту организма от эмоционально-стрессового напряжения, возникающего в любой патологической ситуации, в том числе и стоматологического профиля.

## **ВИВЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ПРОБІОТИКІВ ПРИ СУМІСНОМУ ВИКОРИСТАННІ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ У СКЛАДІ ОДНІЄЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ**

Калюжная О.С., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.  
Національний фармацевтичний університет, кафедра біотехнології,  
м. Харків

Незважаючи на досягнення сучасної медичної науки, дисбактеріози залишаються актуальною проблемою медицини, хоча багато лікарів не вважають його окремим захворюванням, а лише симптомокомплексом, що супроводжує порушення в організмі. Для профілактики та лікування дисбіозів використовують пробіотичні препарати. У гінекологічній практиці лікування дисбактеріозів починається із застосування антибіотиків або антисептиків для елімінації або пригнічення патологічної бактеріальної флори з подальшим прийомом пробіотиків, у першу чергу із представників лактобактерій, які відновлюють нормальну мікрофлору та місцевий імунітет слизової оболонки піхви.

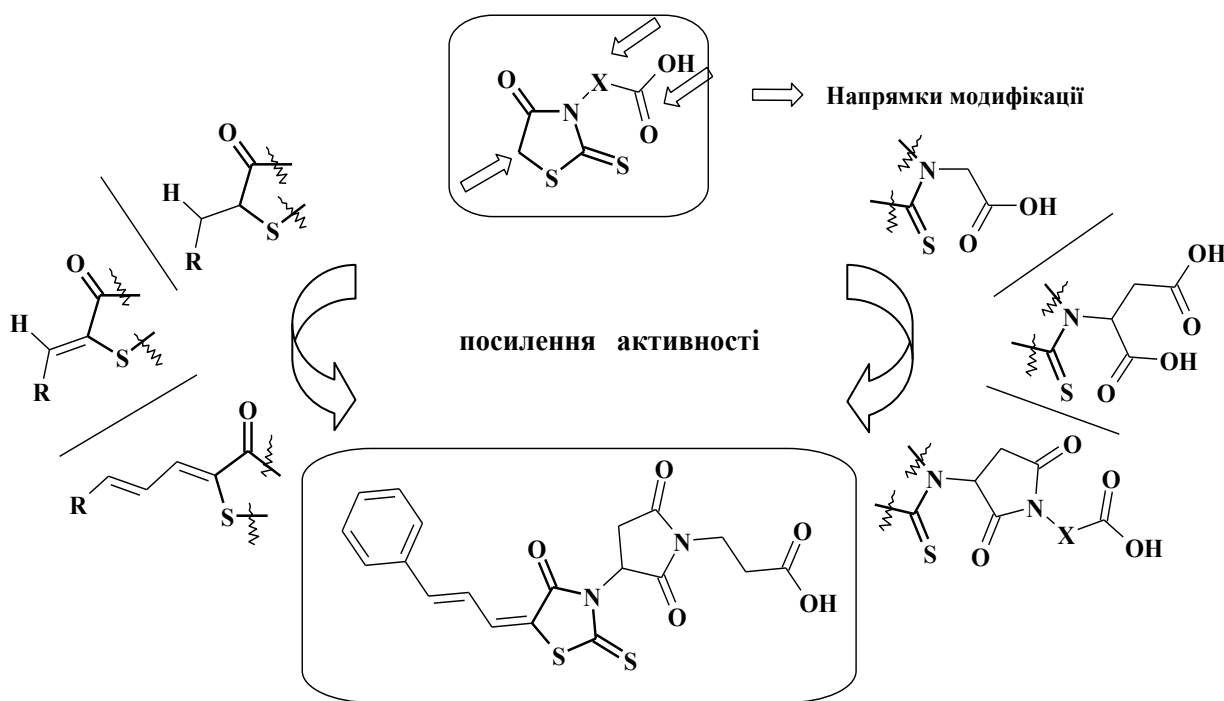
На кафедрі біотехнології НФаУ проводяться розробки з отримання лікарської форми для профілактики та лікування вагінальних дисбіозів на основі пробіотичних штамів лактобактерій, що є представниками нормальної мікрофлори піхви, та ефірної олії лаванди, що має виражені антибактеріальні властивості по відношенню до умовно-патогенної мікрофлори урогенітального тракту, завдяки чому використовується у гінекології при приготуванні екстемпоральних лікарських форм. Попередніми дослідженнями встановлена можливість використання даних компонентів у складі однієї лікарської форми та їх ефективність при лікуванні інфекційно-запальних захворювань без порушень піхвової мікрофлори. На даний час проводиться вибір допоміжних компонентів та розробка технології виробництва з урахуванням особливостей діючих речовин – мікроорганізмів та ефірної олії.



## ПОШУК НОВИХ 4-ТІАЗОЛІДОНВІСНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ: ОПТИМІЗАЦІЯ СТРУКТУРИ

Камінський Д.В., Драпак І.В., Нектегаєв І.О., Лесик Р.Б.  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Львів

Одним з ефективних підходів до створення нових синтетичних «малих молекул» як потенційних кандидатів у лікарський засіб (drug-candidates) є так званий «structure-based» підхід. Використання 4-тіазодіонового циклу при його реалізації зумовлено широкими синтетичними можливостями оптимізації базового скафолду та значним спектром біологічної активності його похідних. 4-Тіазолідон-3-алканкарбонові кислоти є однією з перспективних груп похідних 4-тіазолідону, серед яких ідентифіковані високоактивні протизапальні агенти – інгібітори ЦОГ-1 та 2, фосфодіестерази, CCR4-антагоністи тощо.



Метою роботи був пошук нових протизапальних агентів серед похідних 4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот. Спираючись на наші попередні дослідження та висунуті гіпотези, як досліджувані сполуки були обрані 5-заміщені-4-оксо-2-тіоксо-3-алканкарбові кислоти.

Вихідні 5-незаміщені та 5-алкіл-роданін-3-алканкарбонові кислоти, отримані на основі дитіокарбамінатного методу, були модифіковані за карбоксильною групою та C5 положенням базового циклу (у випадку 5-незаміщених похідних). З метою покращення лікоподібних (drug-like) харак-

теристик та параметрів біодоступності опрацьовано метод отримання водорозчинних солей досліджуваних кислот. Скринінг протизапальної активності проводили при використанні моделі карагінінового набряку лапи щура. На основі аналізу результатів встановлено, що найбільш перспективними в плані пошуку нових протизапальних агентів є похідні, що вміщують поєднання роданінового та піролідиндіонового фрагментів у молекулі та фенілпропеніліденовий залишок у положенні C5; також виділено ряд сполук, що володіють високим рівнем протизапальної активності – наприклад 3-{2,5-діоксо-3-[4-оксо-5-(3-феніл-аліліліден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-піролідин-1-іл}-пропіонова кислота.

# **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА СОВРЕМЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ**

Киричек Л.Т., Перепелица А.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков  
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», Харьков

Хирургическое вмешательство и подготовка к нему вызывает у больного отрицательное эмоционально-стрессовое состояние, приводящее к нарушению окислительного равновесия, что может послужить патогенетической основой тяжёлых осложнений в послеоперационном периоде. В связи с этим в лекарственный комплекс предоперационной подготовки хирургических больных целесообразно включать препараты антиоксидантного действия, сохраняющие биоокислительное равновесие в организме путём воздействия на разные его звенья, что обуславливает и разную степень их активности.

В работе на модели хирургической травмы (лапаротомия), выполненной у крыс под тиопенталовым наркозом (25 мг/кг в/брюшинно), после ушивания брюшной стенки послойным наложением швов исследовалась антиоксидантная активность шести современных препаратов, обладающих разным механизмом восстановления нарушенного оперативным вмешательством окислительного равновесия. Препараты вводились однократно внутрибрюшинно за 60 мин. до операции в изотерапевтических дозах. Показателями антиоксидантной активности служили уровень в крови ТБК-активных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов-ДК, малонового диальдегида-МДА, гидроперекисей липидов – ГПЛ) и ферментативных (супероксиддисмутаза – СОД, каталаза – КЛ) и неферментативных (восстановленных глутатион – ВГТ, церулоплазмин – ЦП и гемоглобин – Нв) компонентов антиокислительной системы.

Анализ полученных данных позволяет считать, что использованная модель хирургического стресса характеризуется нарушением про- и антиоксидантного равновесия в виде преобладания свободнорадикального окисления при относительно низкой активности изученных факторов антиокислительной защиты. В этих условиях предварительное введение изученных препаратов существенно ослабляет силу окислительного стресса. При этом наиболее мощными (6 баллов) оказались естественные регуляторы окислительных процессов в организме – токоферола ацетат (150 мг/кг) и мелатонин (10 мг/кг), под влиянием которых снижается количество всех изученных продуктов ПОЛ и повышается активность основных компонентов защиты (СОД, ВГТ, ЦП). За ними по активности (3 балла) следует диметилсульфоксид (1 г/кг), который активизирует основ-

ные функциональные звенья антиоксидантной системы. Эмоксипин (50 мг/кг), мексидол (100 мг/кг) и тиотриазолин (125 мг/кг), не уступая по активности друг другу (2 балла), обладают более узким спектром антиоксидантного действия, усиливая одну из субстанций антикислородной защиты и практически не изменяя при этом интенсивность процессов ПОЛ.

Кроме того, полученные данные уточняют механизмы антиоксидантного действия изученных препаратов. Витамин Е ингибирует активность МДА и ГПЛ и усиливает защитное влияние ВГТ, ЦП и Нв. Мелатонин, являясь своеобразной «ловушкой» для основных свободных радикалов, реализует своё антиоксидантное действие за счёт СОД и ВГТ. Диметилсульфоксид, известный своим взаимодействием с ОН-радикалами, обеспечивает антиокислительную защиту организма, повышая активность КЛ, ВГТ и ЦП. Представление об антирадикальном действии тиотриазолина, по нашим данным, расширено его антиоксидантными эффектами (КЛ, ВГТ, ЦП, Нв), получено уточнение антиоксидантного влияния мексидола (неферментная защита) и эмоксипина (СОД).

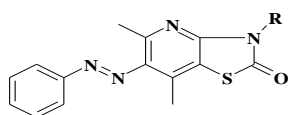
Таким образом, применение антиоксидантов в хирургической практике обеспечивает оптимизацию лечения. Соответственно их сравнительной активности токоферола ацетат, мелатонин и диметилсульфоксид могут быть рекомендованы для широкого использования с целью достижения более благоприятного течения послеоперационного периода. Не исключается применение при хирургических вмешательствах и других изученных антиоксидантов – эмоксипина, мексидола, тиотриазолина, которые, благодаря свойственной им политропной фармакодинамике могут существенно улучшить послеоперационное течение хирургической травмы.

# 3D-QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛОПІРИДИНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Кленіна О.В., Чабан Т.І., Огурцов В. В.,Голос І. Я., Чабан І. Г.  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

*In silico* методи, які широко використовуються у сучасній медичній хімії, дозволяють кількісно оцінити залежність фізико-хімічних характеристик процесів взаємодії лікарських засобів з біологічними системами від параметрів будови їх молекул та їх комплексів з біологічними рецепторами, враховуючи специфічність таких взаємодій.

Метою даної роботи було встановлення кількісних закономірностей зв'язку між протизапальною активністю похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та 3*D* молекулярними дескрипторами, величини яких визначаються просторовою структурою молекули. Для досліджень було вибрано 36 речовин – похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, синтезованих на кафедрі загальної, біонеорганічної та фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.



*Загальна структура молекул досліджуваних речовин*

Вивчення впливу синтезованих речовин на протікання ексудативної фази запалення проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів. Досліджувані речовини проявляли антиексудативну активність на рівні 28 – 71 % пригнічення запальної реакції. Оптимізацію структур досліджуваної речовин здійснювали методами молекулярної механіки MM+ та напівемпіричним AM1, використовуючи програмний пакет HyperChem 7.5. Величини молекулярних 3*D* дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-Dragon. Вибір оптимального набору молекулярних дескрипторів здійснювався з використанням ієрархічного послідовного алгоритму та методу множинної лінійної регресії для одержання QSAR-моделей з використанням програми BuiltQSAR. Прогнозуючу здатність QSAR-моделей оцінювали шляхом внутрішньої ( $Q^2_{\text{Loo}}$ ) або зовнішньої валідації ( $Q^2_{\text{Lmo}}$ ).

Одержані 3*D* QSAR моделі (табл.1) містять геометричні, GETAWAY, 3*D*-MoRSE та WHIM дескриптори (табл. 2) і характеризуються високими значеннями коефіцієнтів кореляції ( $R=0,827\div0,929$ ), достатньою адекватністю ( $F=26,0\div50,6$ ) та прогнозуючою здатністю ( $Q^2_{\text{Loo}} = 0,604\div0,814$ ).

Таблиця 1

**Дво- і трипараметричні 3D QSAR-моделі:  $\lg\% = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$**

Модель	<i>a</i>	$X_1$	<i>b</i>	$X_2$	<i>c</i>	$X_3$	<i>d</i>
1	0,0062	G(O...Cl)	- 1,522	HATS8m	–	–	1,7914
2	0,0050	G(O..Cl)	0,238	Mor21m	–	–	1,7283
3	0,0078	G(O..Cl)	- 0,296	Mor29u	–	–	1,6690
4	0,0067	G(O..Cl)	0,681	Gu	- 1,3087	ATS8m	1,6369
5	0,0066	G(O..Cl)	0,135	G3u	- 1,3024	HATS8m	1,7307
6	0,0067	G(O..Cl)	0,6401	Gm	- 1,3276	HATS8m	1,6581

Таблиця 2

### Характеристика 3D молекулярних дескрипторів

Назва дескриптора	Підгрупа	Опис дескриптора
G(O..Cl)	Геометричні	Сума геометричних відстаней між атомами Оксигену і Хлору
HATS8m	GETAWAY	Зважена системою важелів автокореляція з лагом 8 / зважена за масою
Mor21m	3D-MoRSE	Сигнал 21 / зважений за масою
Mor29u	3D-MoRSE	Сигнал 29 / незважений
Gu	WHIM	Індекс загальної симетрії / незважений
G3u	WHIM	Спрямований WHIM індекс симетрії 3-ї компоненти
Gm	WHIM	Індекс загальної симетрії / зважений за масою

Аналіз одержаних рівнянь регресії дозволив встановити, що проти-запальна активність досліджуваних сполук зростає при збільшенні суми геометричних відстаней між атомами Оксигену та Хлору. Також для збільшення активності сполук їх молекули повинні мати вищу симетрію як вздовж осі третьої компоненти, так і загальну симетрію всіх атомів і важких атомів. Активність сполук також зростатиме, якщо важкі атоми будуть знаходитись у молекулярному просторі ближче до центра молекули, причому перевага надається парам важких атомів, топологічна відстань між якими дорівнює 8. Протизапальна активність сполук визначається також величинами дескрипторів Mor21m і Mor29u, при цьому зростання активності відбувається, якщо розсіювання потоку електронів групою атомів буде відбуватися переважно за рахунок важких атомів. Результати QSAR-аналізу свідчать про суттєвий вплив геометричної трьохвимірної будови молекул на величини антиексудативної активності досліджуваних сполук.

## **ЕТИФОКСИН У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ З ТРИВОЖНИМ СИНДРОМОМ**

Кніженко І.Б., Гарбуз Н.В., Олійник С.В., Жаботинська Н.В.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вегетативні розлади є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Це обумовлено декількома факторами, насамперед, розповсюдженістю вегетативних розладів (до 80% – у пацієнтів з різними захворюваннями). В одних випадках вегетативна дисфункція є істотним чинником патогенезу, в інших – виникає у відповідь на пошкодження різних систем організму. Вегетативний розлад може проявлятися тривожним синдромом, який поряд з відчуттям безнадійності і «поганого передчуття» характеризується непродуктивним збудженням, супроводжується відчуттям нестачі повітря, задишкою, пітливістю, сухістю в роті, блідістю. До останнього часу найбільш популярними в лікуванні тривожних розладів були транквілізатори бензодіазепінового ряду. Однак, більшості бензодіазепінів притаманне явище «поведінкової токсичності»: зайва седативність, денна сонливість, м'язова слабкість, порушення координації, уваги і операторських функцій, що істотно погіршує працездатність хворих, а часом робить їх взагалі непрацездатними. Наведені особливості дії типових транквілізаторів ініціював пошук препаратів, які володіють вибірковою анксиолітичною дією та позбавлені гіпно-седативного, міорелаксантажного та амнестичного ефектів в широкому діапазоні доз.

Гармонійним коректором тривожно-депресивних розладів, що супроводжуються вегетативними проявами, є анксиолітики – психотропні засоби, що зменшують тривогу, емоційну напруженість, відчуття страху і діють антиневротично. Одним з представників групи анксиолітиків в Україні є етифоксин («Стрезам») – препарат, який має специфічний модулюючий ефект на ГАМК-ергічні процеси, які полягають в активації хлорного іонного каналу, і, відповідно, стимуляції всіх систем ГАМК-ергічної медіації, а також активації синтезу нейростероїдів, що підвищують чутливість ГАМК-А-рецепторів до ГАМК. У процесі лікування це проявляється м'якою протитривожною дією і повною відсутністю ефекту «поведінкової токсичності». Етифоксин можна застосовувати у людей, які виконують операторські функції, що вимагають швидкості і точності реакції. Під час прийому етифоксину дозволено керування транспортними засобами. Курс лікування становить 3 місяці, а ефект проявляється вже на першому тижні лікування. Тому етифоксин може бути препаратом вибору для лікування хворих з психосоматичними розладами.

# **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОУСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА МОДИФИЦИРОВАННЫМ АНТИБИОТИКОМ СТРЕПТОМИЦИНОМ**

Коломиец В.М., Евглевский А.А.  
ГБОУ ВПО КГМУ, ГБОУ ВПО КСХГА, Курск, Россия

При антибактериальной терапии туберкулеза одним из основных применяемых антибиотиков является стрептомицин, однако в последнее время резко возросла частота выделения устойчивых к нему *M.tuberculosis* (ЛУs МБТ). Замена антибиотика при ЛУs МБТ требует изменения режимов лечения и использования более токсичных и дорогостоящих препаратов резервного ряда (канамицин, фторхинолоны).

Целью исследований является повышение активности стрептомицина для преодоления к нему лекарственной устойчивости МБТ.

Материалы и методы исследования. Использованы выделенные от больных штаммы *M.tuberculosis*, устойчивость к стрептомицину определена методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена. Модифицированный антибиотик стрептомицин получили путем полимеризации и детоксикации стандартного препарата раствором формалина под воздействием температуры в течение 5-7 суток. В полученном методом полимеризации и детоксикации антибиотике концентрация формалина в лиофилизированном виде снижается до 0,01%, исходная концентрация антибиотика не изменилась.

В эксперименте у десяти больных туберкулезом различной продолжительности и с различными клиническими формами выделены из мокроты *M.tuberculosis*, с вторичной (4) и первичной (6) ЛУs МБТ, в т.ч. у 4 – с ассоциированной к изониазиду (SH) и рифампицину (HSP) Выделенные культуры были посеяны на классические среды Левенштейна-Йенсена, которые содержали субстанцию обычного стандартного стрептомицина (контрольная группа) или (опытная группа) модифицированный антибиотик стрептомицин, обработанный по заявляемому способу. Учет результатов роста проводили последовательно каждые десять дней в течение 45 дней. В контрольной группе отмечался рост всех десяти культур, в опытной группе выявлен рост только 2 культур с ЛУs МБТ, ассоциированной SH и HSP.

Далее животных, 26 морских свинок, заразили дозой 3 мг культуры *M.tuberculosis* (до 120 млн. микробных тел), устойчивой к стрептомицину и выделенной от больного туберкулезом человека, и на 12 день после заражения вводили препарат стрептомицин, обработанный 0,15±0,05%-ным раствором формалина при 40±2°C в течение 5-7 суток с целью его полимеризации и детоксикации, в дозе 25 мг/кг веса животного, внутримы-



шечно. Ежедневно, однократно, вводили суточную дозу препарата в течение 16 суток.

В 1-й, группе сравнения, вводили по 100 000 ЕД производственного стрептомицина. Во 2-й группе животным вводили модифицированный препарат стрептомицина, по такой же схеме. В контрольной группе животным лечение не проводили.

В результате в контрольной группе животные погибли через 35-40 суток после заражения. Из 1 группы 3 животных погибли через 40 и остальные 7 через 45-50 суток. Во второй группе все животные оставались живы в течение трех месяцев после лечения (т.е. через 4 месяца после заражения).

При патоморфологическом исследовании у животных 1 группы обнаружены выраженные поражения внутренних органов – генерализованный туберкулез. Гистологически в легких, печени, селезенке определялись множественные продуктивно-некротические гранулемы с некоторым преобладанием продуктивного компонента, клеточный состав гранул представлен эпителиоидными клетками с примесью гигантских клеток типа Пирогова, большим количеством мононуклеаров. Помимо этого, в легких картина по типу интерстициальной пневмонии, в печени – гепатит. По сравнению с данными исследований остальных групп животных в данной группе некротический компонент количественно выражен более всего.

В то же время у убитых животных из 2 группы, леченых модифицированным стрептомицином, во внутренних органах выявлены немногочисленные бугорки, практически без язв. Гистологически в легких – множественные гранулемы, центры которых представлены казеозным некрозом, по периферии выраженная мононуклеарная инфильтрация с единичными гигантскими клетками типа Пирогова; определялась выраженная мононуклеарная инфильтрация межалвеолярных перегородок. В селезенке наблюдалась делимфатизация, множественные гранулемы, центры которых представлены казеозным некрозом, по периферии – выраженная мононуклеарная инфильтрация с единичными гигантскими клетками типа Пирогова. Печень – очаговая, преимущественно мононуклеарная инфильтрация порталных трактов. В целом выраженное преобладание продуктивного компонента над некротическим.

Таким образом, в эксперименте у животных доказана эффективность лечения лекарственноустойчивого туберкулеза модифицированным препаратом стрептомицином, в отличие от применения обычного стрептомицина.

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЕСПЕРИДИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

Коридзе Х.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И.  
Тбилисский госпиталь ветеранов войны, Университет «Геомед»,  
Университет им. Гр. Робакидзе, Грузия

Проблема стоматита до настоящего времени сохраняет свою актуальность в виду широкой распространенности заболеваний и неблагоприятных последствий для здоровья. Степень тяжести этого заболевания бывает очень разной – от небольшого дискомфорта до необычайно болезненного протекания, нарушающего нормальный режим жизнедеятельности.

Исходя из полиэтиологичности афтозного стоматита, применявшиеся до сегодняшней день терапевтические средства и физио процедуры не являются достаточно эффективными, что обуславливает необходимость поиска новых препаратов.

Цель работы: изучение действий гесперицина при лечении рецидивирующего афтозного стоматита

Материал и методы: было проанализировано действие разработанной нами мази гесперицина для лечения рецидивирующего афтозного стоматита. В эксперименте участвовали 80 пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом в возрасте от 15 до 60 лет из контингента поликлиники ветеранов г. Тбилиси. Пациенты были ранжированы в две группы – 38 из них получали традиционное лечение, а 42 – помимо стандартных методов лечились мазью гесперицина, которая была разработана на основе облепихового масла и кожуры мандаринов.

Препарат применяли следующим образом: в начале обрабатывали слизистую оболочку полости рта и красную кайму губ традиционными антисептическими средствами. Элементы повреждений покрываются тонким слоем препарата, два раза в день 15-20 мин. в течение 3 – дней при легкой форме болезни, 5-7 дней при средней тяжести болезни и в течении 10-15 дней при тяжелой форме болезни. Определяли снижение абсолютного риска (ARR), снижение относительного риска (RRR), число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата после включения препарата в схему лечения (NNT). Определение значимости различий проводили по критерию  $\chi^2$  (Pearson). Математическое обеспечение осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 11-5.

Результаты и обсуждения: Оценка эффективности препарата и наблюдение динамики клинической картины проводился по срокам купиро-

вания клинических проявлений, эпителизации поврежденных участков полости рта и ремиссии.

После включения препарата в лечении снизились сроки репарации, уменьшились боли и длительность воспалительного процесса; Не наблюдалось осложнений. Мазь Гесперицина действует положительно на сроки эпителизации – при легкой форме стоматита сроки эпителизации в экспериментальной группе были 3-5 дней, а в группе контроля 7-14 дней, при средней форме тяжести – 5-7 дней, а в группе контроля – 7-14; при тяжелой форме – 10-15 дней, в том случае, когда в контрольной группе эти показатели достигали 2-3 недели.

Продолжительность ремиссии в группе наблюдения при легкой форме стоматита составляла 6-8 месяцев, а в группе контроля – 5-8 месяцев, при средней форме – в группе наблюдения 4-8 месяцев и в контрольной группе 2-4 месяца; при тяжелой форме – в группе наблюдения 2-3 месяца и в группе контроля – 2 месяца.

При оценке действия препарата неудовлетворительным исходом принимали длительность острого периода и периода ремиссии меньше 6 месяцев; таких больных в группе, в которой применяли мазь гесперицина, было 6, а в контрольной – 19.

Как видно из таблицы № 1, в группе лечения гесперицином достоверно снизилась частота неудовлетворительного исхода. Статистическую оценку действия гесперицина определяли после включения препарата в схему лечения.

*Таблица 1*

	Группа наблюдения (%)	Группа контроля (%)	Критерий $\chi^2$
Неудовлетворительный исход	15	47,5	9,8
Доверительный интервал CI	3,9	32	
	26	63	

В таблице №2 представлена оценка риска неудовлетворительного результата в группе лечения гесперицином и в контрольной группе.

В группе получения гесперицина снижается относительный и абсолютный риск неудовлетворительного результата – риск рецидивов и длительного продолжения афтозного стоматита, число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата – 3, что дает основания предположить, что применение препарата возможно для лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Таблица 2

	Относительный риск	Снижение относительного риска	Снижение абсолютного риска	Число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата
	RR	RRR	ARR	NNT
Значения	0,32	0,8	0,325	3
Доверительный интервал CI	0,14	0,29	0,134	1,9
	0,70	0,86	0,515	7,4

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,7-ТРИМЕТИЛИМИДАЗО[1,2-f]- КСАНТИНИЛ-8-БУТАНОАТА

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И.

Харьковская государственная зооветеринарная академия

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье

Воспаление занимает ведущее место в патогенезе различных заболеваний человека. Воспалительный процесс включает нарушения вызванные действием флогогенного агента. В ответ на воздействие повреждающего фактора в тканях высвобождаются медиаторы воспаления, которые повышают проницаемость кровеносных сосудов и развивается экссудация вследствие повышения коллоидно-осмотического давления в воспаленной ткани.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) играют важную роль в коррекции воспалительных процессов в организме больного человека. Все НПВС подразделяются на неселективные ингибиторы, способные блокировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2, и селективные, угнетающие активность преимущественно ЦОГ-2. За счет блокады ЦОГ-2 НПВС несут угрозу развития тромболитичных осложнений и инфаркта миокарда, а блокада активности ЦОГ-1 приводит к подавлению защитного действия простагландинов и развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в результате снижения синтеза гастропротекторных простагландинов.

В связи с этим поиск новых эффективных и безопасных фармакологических веществ, обладающих противовоспалительной активностью, является актуальной задачей экспериментальной фармакологии.

Результаты компьютерного прогноза видов фармакологической активности аммониевых соли замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата свидетельствуют о высокой вероятности наличия у них противовоспалительных свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Целью работы было изучение зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду аммониевых солей замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата.

Антиэкссудативный эффект изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогенного агента – каррагинина. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак ( $ED_{50}=8$  мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

$U_k$  и  $U_o$  соответственно объем лапки в контроле и в опыте.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей.

Результаты полученных экспериментальных данных показывают, что аммониевые соли замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата оказывают противовоспалительное действие, которое находилось в интервале от 19,3% до 45,6%. Наиболее активной оказалась морфолиниевая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата, которая в дозе 37 мг/кг угнетала развитие экспериментального карагенинового отека лапки у крыс в среднем на 45,6%.

Замена морфолиниевой соли 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата (соед. 1) на N,N-ди(β-гидроксиэтил)амоний 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата (соед. 5), β-гидрокси-этиламониевую соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата (соед. 4), пирролидиниевую соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]-ксантинил-8-бутаноата (соед. 3), диэтиламониевую соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата (соед. 6) и пиперидиниевую соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата (соед. 2) приводит к уменьшению антиэкссудативной активности. Препарат сравнения диклофенак натрия угнетал карагениновый отек лапки у крыс в среднем на 45,5%.

Таким образом, среди изученных аммонийных солей наиболее активной оказалась морфолиниевая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-бутаноата, противовоспалительная активность которой сопоставима с действием диклофенака натрия.

## КОНЦЕНТРАЦІЯ ІЗОНІАЗИДУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ АЦЕТИЛЮВАННЯ

<sup>1</sup>Кресюн В.Й., <sup>2</sup>Філюк В.В., <sup>1</sup>Антоненко П.Б.,  
<sup>2</sup>Рогач К.К., <sup>2</sup>Даниленко Ю.М., <sup>2</sup>Мозолеви́ч Г.В.

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет,  
<sup>2</sup>Одеський обласний протитуберкульозний диспансер, Одеса

На сьогодні туберкульоз (ТБ) залишається основною причиною смерті серед інфекційних хвороб в Україні. Водночас кількість хворих з резистентним ТБ зростає – частота первинної хіміорезистентності становить від 7 до 25 % хворих у різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 75 %, що обумовлює відсутність поліпшення ефективності лікування. Однією з причин недостатньої ефективності хіміотерапії туберкульозу може бути субтерапевтична концентрація протитуберкульозних препаратів в організмі хворого. Тому метою даної роботи було дослідження концентрації ізоніазиду у хворих на туберкульоз з урахуванням генотипу ацетилювання.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції було досліджено NAT2 (N-ацетилтрансфераза 2) поліморфізм C>T 481 NAT2\*5A, G>A 590 NAT2\*6A, G>A 857 NAT2\*7A/B. Всі хворі на туберкульоз отримували ізоніазид внутрішньо з розрахунку 4-6 мг/кг ваги (300-400 мг загалом) на добу згідно наказу МОЗ України № 384 від 9.06.2006. Вміст ізоніазиду вимірювали у венозній крові через 2, 4, 6 і 24 год. після прийому стандартної дози згідно методики Волленберга в модифікації Р.І.Шендерової з використанням спектрофотометрії. Зразки крові були отримані у хворих на легеневий туберкульоз, що вперше діагностовано, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р.

Серед 84 хворих відповідно до генотипу NAT2\*5A 28,6% хворих на туберкульоз були носіями гомозиготного дикого типу гену, 55,9% були носіями гетерозиготних генів і 15,5% були носіями гомозиготного мутантного гену. Дослідження генотипу NAT2\*6A виявило, що 40,5% індивідів мали гомозиготний дикий тип гену, 48,8% індивідів мали гетерозиготний ген і 10,7% мали гомозиготний мутантний ген. Всі 84 досліджених зразків мали гомозиготний дикий тип гена NAT2\*7A/B. Особи-гомозиготи з диким типом щодо всіх досліджених генів NAT2 визначались як швидкі ацетилятори (RA), особи, які були гетерозиготами хоча б за одним з генів, визначались як помірні ацетилятори (IA) і особи, які були гомозиготами хоча б за одним мутантним геном або гетерозиготами за двома генами, визначались як повільні ацетилятори (SA). Таким чином, серед 84 хворих на туберкульоз 4 (4,8%) індивідів були RA, 29 (34,5%) становили особи IA і 51 (60,7%) осіб було носіями SA генотипу. Зважаючи на відносно невеликий відсоток пацієнтів з генотипом швидких ацетиляторів ми у подальшому

об'єднали їх в одну групу з помірними ацетиляторами. Таким чином, до швидких/помірних ацетиляторів (RA/IA) було віднесено 33 (39,3%), решта – 51 (60,7%) – до повільних ацетиляторів (SA).

Через 2 год після введення вміст ізоніазиду в крові складав 4,18 мкг/мл у RA/IA і 4,15 мкг/мл у повільних ацетиляторів. Відсутність різниці у концентрації ізоніазиду між вказаними групами свідчить про майже однакову біодоступність і первинний розподіл препарату в організмі хворих різних груп. Через 4 год. концентрація ізоніазиду у SA складала 2,67 мкг/мл, що на 20,6% більше, ніж у RA/IA ( $P=0,047$ ). При вимірювання вмісту ізоніазиду через 6 год. було встановлено, що концентрація у SA була на 38,0% вищою, ніж у RA/IA (1,37 проти 0,85;  $P=0,044$ ). Через 24 год. після застосування ізоніазиду використаний метод спектрофотометрії не зміг виміряти вміст ізоніазиду у 71,5%. Поріг для вимірювання концентрації ізоніазиду складав 0,045 мкг/мл. При цьому серед SA таких хворих було 21 (58,8%), а серед RA/IA – 30 (90,9%). Тобто, підпороговий для вимірювання рівень ізоніазиду через добу в 1,5 рази частіше відзначався у RA/IA, ніж серед SA ( $\chi^2=4,054$ ,  $P=0,003$ ). Лише у 7 SA (8,3%) і 1 RA/IA (3%) вміст ізоніазиду наприкінці залишався в межах терапевтичної концентрації 0,5-2 мкг/мл. Згідно літературних даних важливим під час застосування ізоніазиду є досягнення ефективних концентрацій ізоніазиду через 2 і 4 год., що буде проаналізовано нижче

Згідно літературних даних, терапевтична концентрація ізоніазиду в крові складає 0,5-2,0 мкг/мл. Відповідно до отриманих даних, у RA/IA концентрація ізоніазиду перебувала в рекомендованому коридорі в інтервалі 4-13 год. після введення препарату, у SA – в інтервалі 5-18 год.

Таким чином, у хворих на туберкульоз, які мали генотип SA, спостерігалась вірогідно більша концентрація ізоніазиду в крові, ніж у RA/IA. У подальших дослідженнях ми плануємо дослідити вплив концентрації ізоніазиду та генотипу ацетилювання на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії.



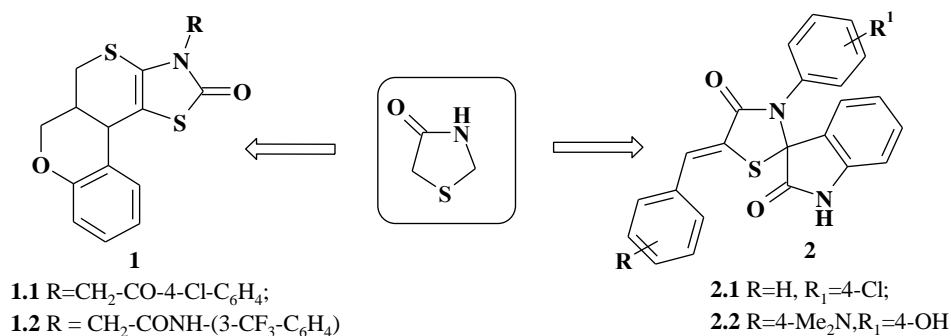
# ПОШУК НОВИХ ПРОТИТРИПАНОСОМНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

Крищишин А.П., Камінський Д.В., Драпак І.В.,  
Хилюк Д.В., Лесик Р.Б.

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Львів

Хвороба Чагаса (американський трипаномоз) і сонна хвороба (африканський трипаномоз) належать до захворювань, що спричиняються одноклітинними паразитами роду Трипаносома. Актуальність пошуку нових протитрипаносомних агентів пояснюється невеликим арсеналом протитрипаносомних лікарських засобів, їх високою токсичністю та порівняно низькою ефективністю – за останні 20 років не впроваджено жодного нового лікарського засобу. Зважаючи на широкий спектр фармакологічної активності похідних тіазолідонового циклу, а також встановлені протитрипаносомні ефекти, наприклад, 2-гідразоліл-4-тіазолідинонів, 2-гідразоліл-4-тіазолідинон-5-карбоксильних кислот, 2-імінотіазолідин-4-онів, 2-іміно-1,3-тіазолів тощо, даний клас сполук є перспективним у «structure-based» дизайні нових протитрипаносомних агентів.

Об'єктами досліджень стали алкільовані за положенням N3 тіопірано[2,3-*d*]тіазоли (I) і 2,3-дизаміщені 4-тіазолідони (II), що вміщують іліденові фрагменти в положенні C5. Тіопіранотіазоли синтезовані в запропонованій нами «доміно» реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера взаємодією ізороданіну з 2-алілоксибензальдегідами в середовищі оцтової кислоти з наступним N-алкілюванням чи ціанетилуванням. 2,3-Дизаміщені 4-тіазолідони (II) отримані у умовах «one-pot» трикомпонентної реакції ароматичного аміну, тіогліколевої кислоти та оксосполуки.



Противопаразитарна дія синтезованих сполук вивчалася на штамі *Trypanosoma brucei brucei* (T.b.b.) у співпраці з лабораторією UMR7245 CNRS «Molécule de Communication et Adaptation des Microorganismes» (проф.

Philippe Grellier) Національного музею історії природи (Париж, Франція). Аналіз протитрипаносомних ефектів досліджуваних сполук свідчить про суттєвий вплив їх на *T.b.b.* у концентрації 10мкг/мл, тоді як у концентрації 1мкг/мл активність стає помірною або зникає взагалі. Найбільш виразний ефект (інгібування росту паразитарних клітин на рівні 96-100%) спостерігався для 3-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-ону (**1.1**), амідю 2-(2-оксо-5*aRS*, 11*bSR*)-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено-[4',3':4,5]тіопірано-[2,3-*d*]тіазол-3-іл)ацетатної кислоти (**1.2**), а також спіро-тіазолідон-ізатинових кон'югатів **2.1-2.2**.

## **МНЕНИЕ ВРАЧЕЙ КУРСАНТОВ К ВОПРОСУ О РЕФОРМИРОВАНИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Крупеня В.И., Просоленко Н.В.

Харьковская медицинская академия последипломного обучения,  
г. Харьков

Реформа здравоохранения, которая в настоящее время проходит в нашей стране, требует изучения мнения медицинских работников по ряду вопросов социальной медицины, организации и управления здравоохранением. В связи с этим нами была разработана анкета.

Анкетирование проводилось среди слушателей, обучающихся на кафедре социальной медицины, управления и бизнеса в здравоохранении. Выборка респондентов составила 74 человека.

Проанализировав полученные данные мы пришли к выводу, что среди респондентов было треть мужчин, по возрасту до 30 лет только 2,7 %, от 30 до 50 лет – 51,4%, 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%. Из числа опрошенных более половины – руководители органов и учреждений здравоохранения, главные специалисты, что подчёркивает целесообразность изучения мнения этого контингента.

Как следовало ожидать все опрашиваемые при принятии административно-управленческих решений ориентируются на законодательные, нормативные акты, положения, инструкции.

В то же время почти половина считает, что самое главное при принятии административно-управленческого решения – это собственный опыт работы.

При этом при принятии административно-управленческих решений наиболее важными являются распоряжения непосредственного руководства – более трёх четвертей случаев респондентов.

При принятии административно-управленческих решений 58,1% респондентов 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.

В то же время, только треть опрошенных считает, что проводимые сейчас реформы в системе здравоохранения являются своевременными и адекватными.

Треть опрошенных хотели бы остаться на руководящей должности при любых условиях.

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, подчеркнули треть респондентов. В ближайшее время изменения ситуации в здравоохранении ожидать не следует – считают, 77,0 % 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.

Таким образом проведенное исследование показало, что в целом респонденты поддерживают реформу здравоохранения.

## К ВОПРОСУ О ПРЕИМУЩЕСТВАХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ МОНОПРЕПАРАТОВ ПЕРЕД КОМПЛЕКСНЫМИ ГОТОВЫМИ ФОРМАМИ

Кулемзина Т. В., Моргун Е. И., Шокарев К.В., Красножон С. В.  
Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького, Донецк

Медицина насчитывает длительную историю и в лечении пациентов медики старались всегда следовать Гиппократовому «*noli nocere*» – «не навреди». Этому принципу как нельзя более соответствует один из методов клинической медицины – гомеопатия, которой в настоящее время исполнилось немногим более двухсот лет. Гомеопатия – это метод медикаментозного лечения, при котором используются малые дозы лекарств, назначаемые по закону подобия.

К преимуществам гомеопатического лечения можно отнести следующее: отсутствие побочных эффектов, большинство применяемых лекарственных препаратов являются продуктами природного происхождения, неинвазивность введения, строго индивидуальный подбор гомеопатических лекарств, эффективность при любых заболеваниях, не требующих хирургического вмешательства, а также возможность сочетания лечения гомеопатическим и другими нетрадиционными методами (иглорефлексотерапия, физиотерапия и др.).

По способам назначения лекарств различают следующие подходы:

1. *Уницизм* – выписывается за один раз только одно гомеопатическое средство. Это требует хорошего знания *Materia Medica* и большой точности в выборе средства, дает организму пациента возможность подвергнуться действию лекарства в чистом виде, а врачу четко проследить динамику заболевания после назначения препарата.

2. *Плюрализм* – чередование или сочетание в одном назначении несколько средств. Эта техника может быть использована при недостаточности симптомов, а также лучше учитывает сложность истории болезни и старается «покрыть» максимум признаков различного уровня с минимальной неблагоприятной реакцией, и благодаря этому дает наиболее надежные и длительные результаты. Однако существует большой риск терапевтической путаницы, вызываемой интерференцией различных средств. Назначение нескольких гомеопатических средств больному нарушает здоровую реакцию, возможно возникновение вторичных патогенетических симптомов, затрудняющих изучение настоящих симптомов больного.

3. *Комплексизм* заключается в назначении одновременно нескольких субстанций, приготовленных вместе, в разных разведениях (обычно низких), с более или менее частым повторением приемов, прописываемые по

нозологическим показаниям. Такие препараты оказывают поверхностное кратковременное воздействие на локальные болезненные проявления. В этих случаях не проводится индивидуализация симптомов, нет необходимости изучения *Materia Medica* и затрат времени на поиск *Simillium*. Комплексные гомеопатические препараты могут быть использованы врачами-аллопатами различных специальностей.

Если классический подход считает особо ценными при анализе конкретного случая именно специфичные симптомы, то стандартный комплекс полностью ориентирован на общие симптомы похожих случаев. Комплексные гомеопатические препараты являются лекарствами несравненно более распространенными, чем назначенные одним из классических подходов и не столь уж плохо, хотя и паллиативно, решающие задачи несложных острых случаев (и гораздо хуже решающие задачи чуть более сложных или чуть менее типичных случаев). Часто облегчение ряда симптомов при использовании стандартных комплексов наступает во время приема препаратов и симптомы довольно быстро возвращаются после отмены лекарства. Многолетний клинический опыт показывает, что такие средства весьма неплохо работают при низких потенциях компонентов. Конечно, нельзя не признать паллиативность такого лечения, затушевывание симптомов, хотя в ряде случаев период ремиссии оказывается столь длительным, что можно говорить об излечении больного.

В связи с доминированием болезней цивилизации в современной структуре заболеваемости особую актуальность приобретает принцип лечить не болезнь, а конкретного больного. Этим объясняется рост интереса к гомеопатии.

## **ТРЕВОГА И ТРЕВОЖНОСТЬ: ПУТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ**

Куновский В.В., Малик С.О., Куновская О.В.  
Львовский национальный медицинский университет  
имени Данила Галицкого, г. Львов

Проблема стационарного лечения пациента все больше ассоциируется с проблемой тревоги. Ситуативно тревожность, как состояние характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: беспокойством, озабоченностью, напряжением, нервозностью, особенно если это состояние возникает, как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию, непосредственно связана с поступлением пациента в стационар. С целью изучения состояния пациентов в условиях стационарного лечения нами было проведено анкетирование выборочной группы из 40 больных, которым проводилось стационарное медикаментозное лечение в отделениях хирургии и неврологии (по 20 пациентов) городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Львова. Среди общего числа опрошенных женщин было 27, мужчин – 13. Средний возраст пациентов составлял  $58 \pm 9$  лет.

В соответствии с целью исследования анкетированный опрос пациентов проводился с использованием шкалы тревожности Спилбергера-Ханина (STAI, State – Trait Anxiety Inventory). Оценка результатов опроса интерпретировалась: до 30 баллов – низкая тревожность, 31-44 – умеренная; 45 и более – высокая. В результате проведенного опроса констатировано, что ориентировочная оценка тревожности у женщин в возрасте от 38 до 49 лет была значительно ( $44 \pm 3$  балла) выше, чем у мужчин данного возраста ( $32 \pm 2$  балла). Кроме этого следует отметить, что у пациентов хирургического отделения уровень тревожности на момент поступления составлял  $45 \pm 2$  балла, что можно трактовать, как очень высокий с динамикой показателей на 7 сутки до  $33 \pm 2$  балла (средний уровень). В то же время пациенты неврологического отделения на протяжении всего периода лечения отмечали уровень тревожности в пределах  $37 \pm 4$  балла. Включение в комплекс лечения противотревожного препарата Стрезам, позволило нивелировать основную определяющую вегетативно-соматическую составляющую тревоги и способствовало адаптации пациентов.

## ЩОДО ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ІЗОНІАЗИДОМ

Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Беленічев І.Ф.  
Запорізький державний медичний університет,  
НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

На сьогодні в Україні туберкульоз є найбільш поширеним інфекційним захворюванням. Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз (81 випадок на 100 тисяч населення) та посідає за цим показником сьоме місце в Європі. Щорічно число хворих збільшується на 40 тис., та 10 тис. хворих помирає. Епідемія туберкульозу перейшла в категорію національної проблеми, оскільки стала важко керованою. На теперішній час цією хворобою охоплено близько 700 тис. чоловік, з яких 600 тис. перебувають на диспансерному обліку (у тому числі 142 тис. з відкритою формою туберкульозу). Офіційно число туберкульозних хворих перевищило 1% населення. Туберкульоз давно перестав бути хворобою бідних. Напружений темп життя, перебування у багатолюдних місцях, зниження імунітету, стресові ситуації – все це відноситься і до людей з високим рівнем життя. Вище наведені фактори свідчать про високий розвиток захворювання.

Лікування туберкульозу складний і тривалий процес, який вимагає багато часу і терпіння (прийом препаратів проводиться протягом як мінімум 6 місяців), а також потребує комплексного підходу.

До препаратів першого ряду (групи найбільш активних протитуберкульозних лікарських засобів) належить ізоніазид.

Клінічна ефективність протитуберкульозних засобів визначається багатьма факторами, серед яких головними є: масивність мікобактеріальної популяції, чутливість або резистентність мікобактерій до застосовуваних препаратів, рівень бактеріостатичної концентрації в крові, ступінь проникнення препаратів у ділянки ураження, властивість препаратів діяти на поза- та внутрішньоклітинні (фагоцитовані) мікобактерії. Важливе значення має також переносимість хворими лікарських засобів та їх безпечність.

Необхідність використання одночасно декількох хіміотерапевтичних лікарських засобів з метою реалізації бактерицидної дії, призводить до ситуації, коли лікарю важко визначити, який конкретно з використаних медикаментів викликав небажаний ефект, так як будь-який з них може стати причиною цієї побічної дії.

Побічні реакції протитуберкульозних лікарських засобів можуть виникати у процесі всмоктування, розподілу, вивільнення з комплексу з білками, метаболізму (ферментативна індукція чи інгібіція), екскреції. Крім



того, побічні реакції зумовлені токсичною дією медикаментів на обмінні процеси, функцію органів і систем, а також залежать від підвищеної чутливості організму хворого до повторного введення препаратів.

Значну групу ускладнень фармакотерапії складають реакції токсичного характеру, обумовлені як фармакологічними властивостями протитуберкульозних препаратів, так і продуктами їх метаболізму. Такі ускладнення мають органний характер, тому що виникають або як результат прямої фармакологічної дії на обмінні процеси в життєво важливих органах і системах, або внаслідок опосередкованого впливу на метаболізм в цих органах.

Лікарський засіб тіотриазолін має антитоксичні властивості при різних патологічних станах завдяки антиоксидантному впливу, і тому був вибраний як об'єкт дослідження для зменшення шкідливого впливу ізоніазиду.

Нами сумісно з фахівцями Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м. Київ, під керівництвом академіка д.мед.н., професора, член-кореспондента НАН та АМН України Чекмана І.С., було проведено дослідження впливу тіотриазоліну на величину гострої токсичності ізоніазиду. Результати досліджень підтвердили, що введення тіотриазоліну в комплексі з ізоніазидом суттєво зменшують токсичність останнього.

Проведені дослідження показали доцільність створення нового фіксованого комбінованого лікарського засобу, до складу якого входять ізоніазид та тіотриазолін в вигляді таблеток. В подальшому доцільно провести квантово-хімічні розрахунки взаємодії субстанцій ізоніазиду з тіотриазоліном для визначення їх хімічної сумісності при поєднанні в одній таблеткованій лікарській формі. Після вище зазначених досліджень передбачено розробити технологію виробництва та методи стандартизації отриманої нової фіксованої комбінованої лікарської форми для лікування туберкульозу.

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Лебедь Л.В., Киреев И.В., Ляшенко А.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
кафедра фтизиатрии и пульмонологии,  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Для достижения высокой эффективности лечения больных туберкулезом этап стационарного лечения имеет особое значение: позволяет проводить контролируемое лечение, своевременно отмечать и устранять возможные побочные эффекты, формировать у пациентов приверженность к лечению.

Цель работы: оценка эффективности стационарного этапа лечения взрослых больных туберкулезом легких в условиях напряженной эпидемической ситуации.

Материалы и методы исследования: пациенты и истории болезни больных туберкулезом, проходивших лечение в 2007-2009 г.г. в городском клиническом противотуберкулезном диспансере № 1 г. Харькова. В группу обследованных вошли 413 больных: 266 мужчин и 147 женщин. Основную часть больных составили пациенты молодого трудоспособного возраста: 206 человек – до 40 лет, 114 – от 40 до 50 лет, 93 – старше 50 лет, из них 9 – старше 70.

Мы проанализировали эффективность стационарного этапа лечения у данных больных в зависимости от клинической формы туберкулеза. Улучшение определялось по клиническим данным (жалобы и состояние больного, степень интоксикационного синдрома), рентгенологическим (закрытие или уменьшение размера деструкции легочной ткани, рассасывание или уменьшение очаговых, инфильтративных или фиброзных изменений) и лабораторных (прекращение бактериовыделения, нормализация или улучшение показателей клинического анализа крови). Состояние больного «без динамики» или «ухудшение» оценивалось по этим же параметрам. К излеченным («выздоровление») относили больных, выписанных из стационара с закрытием листа временной нетрудоспособности «к работе».

Достигнутая эффективность лечения у больных очаговым (85,2 %), инфильтративным (72,0 %) туберкулезом, а также туберкулезным плевритом (72,7 %) была значимо выше в сравнении с другими формами туберкулеза легких ( $p < 0,05$ ); самая низкая эффективность наблюдалась у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Была проанализирована эффективность стационарного этапа лечения в зависимости от типа туберкулезного процесса по следующим группам больных: впервые диагностированный туберкулез (ВДТБ), рецидив туберкулеза (РТБ), хронический туберкулез (ХТБ) и остаточные изменения туберкулеза (ОИТБ).

У больных ВДТБ эффективность лечения в виде улучшения была значимо выше (69,3%) в сравнении с РТБ, ХТБ и ОИТБ – 45,6%, 30,0% и 44,4% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Из 250 бактерио выделителей у 247 был проведен тест на медикаментозную чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Значимо лучшая эффективность лечения отмечалась у пациентов с сохраненной чувствительностью ко всем ПТП и у пациентов с монорезистентностью – в 77 (65,9 %) и 7 (53,8 %) случаях соответственно в сравнении с больными, выделяющими поли- и мультирезистентные МБТ – в 9 (42,9 %) и 33 (34,4 %) случаях соответственно ( $p < 0,05$ ). Напротив, в группе больных, выделяющих мультирезистентные штаммы МБТ, значимо чаще в сравнении с другими группами наблюдалось ухудшение динамики и более высокая летальность – в 6 (6,2 %) и 23 (24 %) соответственно ( $p < 0,05$ ).

За период лечения из 232 больных, поступивших в стационар с наличием деструкции легочной ткани, закрытие деструкции было достигнуто только у 135 (58,19 %) больных. При этом закрытие деструкции было достигнуто у 57 (47,1 %) больных с сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП (55,88 % больных данной группы), у 5 (4,1 %) больных с монорезистентностью (38,46 % больных данной группы), у 48 (39,7 %) больных с мультирезистентностью (50,0 % больных данной группы) и у 11 (9,1 %) больных с полирезистентностью (52,38 % больных данной группы).

Бактериовыделение к концу стационарного этапа лечения продолжалось у 78 больных (31,2% всех бактериовыделителей).

Таким образом, в условиях напряженной эпидемической ситуации в Украине сохраняются определенные проблемы в области фармакотерапии туберкулеза, что обусловлено выявлением распространенных деструктивных форм туберкулеза, учащением лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, большим удельным весом мультирезистентных МБТ.

# ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНІЛ-8-МЕТИЛТІОАЦЕТАТІВ – ПОТЕНЦІЙНИХ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ

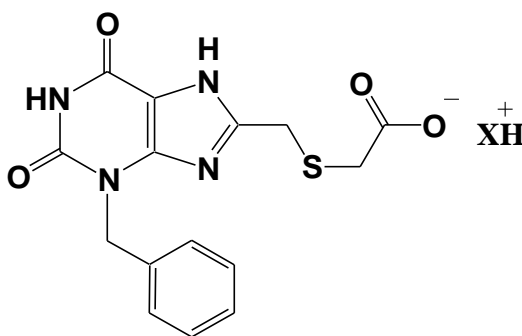
Левіч С.В., Александрова К.В., Шкода О.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Сучасні фармакологічні препарати, крім наявності сильної фармакологічної активності, повинні бути малотоксичними.

З метою створення потенційних лікарських засобів нами було проведено визначення гострої токсичності гідроксиетиламмонію (АЛЕ-14) та морфолін-4-ію (АЛЕ-15) 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатів (що проявляють високі антиоксидантні властивості *in vitro*) за методом Кербера в модифікації Лойта та Савченкова з використанням класифікації Сидорова.

Для встановлення середньо смертельної дози (ЛД<sub>50</sub>) сполук, їх вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді суспензії з Твіном-80 за допомогою металевого зонду п'яти групам лабораторних тварин (білих безпородних щурів масою 160-180 г обох статей), по 6 голів у кожній.



X:  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$  (АЛЕ-14);  $\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$  (АЛЕ-15)

Вводили кілька доз препарату, в тому числі дозу, що не викликає загибелі жодної тварини, та дозу, що викликає загибель всіх тварин у групі. Після введення препарату вели спостереження протягом двох тижнів за тваринами, що залишились живими.

Результати досліджень, свідчать про те, що середньо смертельна доза сполук АЛЕ-14 та АЛЕ-15 дорівнює  $908,3 \pm 17,8$  мг/кг та  $950,0 \pm 21,1$  мг/кг відповідно, та за класифікацією Сидорова вони відносяться до IV класу токсичності – малотоксичні речовини (ЛД<sub>50</sub> знаходиться в межах 100-1000 мг/кг).

Дослідження в даному напрямку продовжуються.

## **ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНИЙ КОЛІТ – ВАЖКЕ УСКЛАДНЕННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ**

Лисюк Ю.С., Бокотей І.А., Занік О.І.  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Актуальність.** Широке застосування у клінічній практиці антибактерійних препаратів, поєднане їх призначення та значна тривалість прийому при важких захворюваннях, підвищують ризик виникнення антибіотико асоційованого коліту та його найважчої форми – псевдомембранозного коліту (ПМК).

**Мета.** Проаналізувати основні причинні фактори виникнення ПМК та помилки в ініціальному лікуванні цього ускладнення.

**Матеріали і методи.** Ретро-проспективно вивчено 50 випадків ПМК у пацієнтів комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м.Львова. Діагностика захворювання ґрунтувалася на клінічній симптоматиці, даних ультрасонографії, фіброколоноскопії, рентгенологічного обстеження, лапароскопії.

**Результати.** Всі пацієнти отримували лікування з приводу первинного захворювання у 7 різнопрофільних відділеннях лікарні. Більшість пацієнтів (n=41; 82 %) були із патологією хірургічного профілю. У структурі первинних захворювань, перебіг яких ускладнився розвитком ПМК, домінували: гострий апендицит (9; 18 %), гострий панкреатит (7; 14 %), травми опорно-рухового апарату (7; 14 %), нагнійні захворювання кінцівок (6; 12 %), геморагічний інсульт (8; 16 %), пневмонія (4; 8 %), злоякісні новоутвори (3; 6 %), інтраабдомінальні (3; 6 %) та урологічні (2; 4 %) захворювання.

Антибактерійні препарати призначалися в режимі монотерапії (16; 32 %) та комбінованих режимах (34; 68 %), основними препаратами були β-лактамі антибіотики (86 %), фторхінолони (30 %), аміноглікозиди (4 %), макроліди (2 %). За результатами дослідження констатовано переважне застосовування цефалоспоринів II-III поколінь (32; 64 %) із домінуванням цефтріаксону (24; 48 %), який часто призначався у субмаксимальних дозах.

Клінічна маніфестація ПМК розвинулася у терміни від 1 до 46 днів після початку антибіотикотерапії. Основними виявами були діарея, абдомінальний та інтоксикаційний синдроми, а у 12 (24 %) пацієнтів були симптоми перитоніту. У значної кількості (32 %) хворих прояви ПМК первинно трактувалася лікуючими лікарями як виникнення кишкових розладів чи аліментарної діареї, що зумовило помилки в ініціальному лікуванні, із призначення кишкових антисептиків – фталазолу або левоміцетину.

тину (8 %), ніфуроксазиду (28 %), а також лопераміду (8 %), що протипоказаний при цьому ускладненні антибіотикотерапії.

При ствердженні діагнозу ПМК в легких випадках (3; 6%) лікування полягало у відміні антибіотиків, а при середній/важкій формах перебігу захворювання призначали етіотропне лікування – метронідазол (39; 78 %) по 500 мг 3-4 рази на добу ентерально, а при відсутності ефекту або важкому перебігу захворювання – ванкомицин по 125 мг 4 рази на добу (12; 24%). Окрім того, як важливий компонент лікування застосовували (42; 84 %) пробіотик *Saccharomyces boulardi* (Ентерол-250).

Висновки: 1) Псевдомембранозний коліт – потенційне важке ускладнення антибіотикотерапії, яке може розвинутися у пацієнтів із різноманітною хірургічною і терапевтичною патологією; 2) При поєднаному або тривалому застосуванні антибактерійних препаратів ризик виникнення ПМК підвищується; 3) Антибіотики групи цефалоспоринів (86 %) домінують в спектрі ймовірних причинних антибактерійних засобів; 3) Застосування цефтріаксону у субмаксимальних дозах підвищує ризик розвитку ПМК; 4) Для попередження псевдомембранозного коліту доцільною може бути раціоналізація схем та режимів застосування антибактерійних препаратів; 5) Адекватна поінформованість лікарів різного профілю щодо псевдомембранозного коліту сприятиме профілактиці та ранньому виявленню вказаного ускладнення

# НЕДОЛІКИ ПРАКТИЧНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ МІСЦЕВОЇ ГНІЙНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Лисюк Ю.С., Пилипович О.І., Поліщук А.П., Білоус А.Р.  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Актуальність.** У комплексному лікуванні запально-нагнійних хірургічних захворювань в переважній більшості випадків застосовуються антибактерійні препарати. Існуючі численні міжнародні та вітчизняні рекомендації дозволяють окреслити раціональні шляхи проведення антибіотикотерапії, однак на практиці внаслідок клінічних особливостей кожного випадку режими призначення препаратів підбираються індивідуально, що впливає на повноцінну реалізацію цих рекомендацій.

**Мета.** Вивчення реальних схем призначення антибактерійних препаратів в лікуванні запально-нагнійних хірургічних захворювань для оптимізації антибіотикотерапії.

**Матеріали і методи.** Ретроспективно проаналізовано 110 історій хвороб пацієнтів із запально-нагнійними хірургічними інфекціями м'яких тканин та інтраабдомінальними захворюваннями, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова в 2013 р.

**Результати.** Структура захворювань складалася із групи гострих хірургічних інтраабдомінальних захворювань (n=54; 49 %) та групи інфекцій шкіри та підшкірної основи (n=56; 51 %), в т.ч. поверхневих (40 %), глибоких (8 %) та некротизуючих інфекцій (3 %). Стартова антибіотикотерапія застосовувалася в 100 % випадків. У спектрі антибактерійних засобів, які використовувалися в режимах моно- або комбінованої терапії (195 призначень), переважали β-лактамі антибіотики (47 %), похідні нітроїмідазолів (38 %) та фторхінолони (12 %); а з препаратів найчастіше назначалися цефтріаксон (21 %), метронідазол (20 %), орнідазол (17 %), цефоперазон (13 %) та ципрофлоксацин (9 %).

Загалом, в комплексному лікуванні запально-нагнійних хірургічних захворювань констатовано домінування поєданого використання двох і більше антибактерійних препаратів (67,2%), і в значно меншій кількості випадків проводилася монотерапія (26,4 %) із заміною в подальшому на інший препарат на другому етапі (6,4 %).

Тривалість антибіотикотерапії коливалася від 2 до 38 діб, у тому числі в 25,5 % пацієнтів терміни застосування антимікробних засобів виходили за межі існуючих рекомендаційних схем : короткі (до 3 діб) режими призначення препаратів відмічено в 12 % випадків, недостатньо обґрунто-

ване тривале (11 діб та більше) використання – в 8 %, довгі (понад 21 діб) курси терапії – в 5,5 % випадків.

Зниження добових доз антибактерійних препаратів не відмічено, однак у лікуванні 33 (30 %) пацієнтів констатовано призначення субмаксимальних терапевтичних доз, причому це стосувалося тільки одного препарату – цефтріаксону. Зокрема, застосування його у дозі 2 г/добу у випадках локалізованих запально-нагнійних захворювань відмічено у 13 (39,4 %) пацієнтів. Окрім того, у трьох хворих цефтріаксон призначався у дозі 3 г/добу, з них у двох пацієнтів як ускладнення антибіотикотерапії розвинувся псевдомембранозний коліт середньої важкості, що потребував спеціального медикаментозного лікування.

Висновки. 1) На практиці в лікуванні запально-нагнійних хірургічних інфекцій м'яких тканин та інтраабдомінальних захворювань у 25,5 % випадків наявні відхилення від сучасних рекомендацій щодо тривалості антибіотикотерапії; 2) Спостережено необґрунтовано часте призначення цефтріаксону в режимах стартової та подальшої антибіотикотерапії, що не співпадає із існуючими рекомендаціями; 3) Застосування антибактерійних препаратів у субмаксимальних дозах підвищує ризик розвитку псевдомембранозного коліту.



# ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ СТЕРОИДНЫЕ САПОНИНЫ ИЗ *ALLIUM ROTUNDUM*

Маисашвили М.Р.<sup>1</sup>, Кучухидзе Дж.К.<sup>1</sup>, Джохадзе М.С.<sup>1</sup>,  
Твалиашвили Г.М.<sup>2</sup>, Гвазава Л.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тбилисский Государственный Медицинский Университет,

<sup>2</sup> НИИ дерматологии и венерологии,

<sup>3</sup> Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

На территории Грузии произрастают около 40 видов растений рода *Allium*. Из них с целью углубленного изучения химического состава, биологической активности и создания на их основе лекарственных препаратов нами был отобран вид *Allium rotundum* L. (сем. *Alliaceae*) – лук круглый. Для него характерно содержание нескольких групп биологически активных соединений, из которых ведущими являются стероидные соединения.

Стероидные сапонины как спироанового, так и фуранового рядов проявляют разностороннюю фармакологическую активность: антимикробную, инсектицидную, антигельминтную и антигрибковую.

Несмотря на имеющиеся в современной медицине многочисленные противогрибковые синтетические препараты, некоторые формы грибковых заболеваний трудно поддаются лечению. Учитывая также, что эти инфекционные заболевания являются одними из самых распространенных среди населения, поиск новых эффективных антигрибковых средств растительного происхождения представляет собой актуальную задачу.

Из соцветия лука круглого нами была изолирована очищенная сумма стероидных сапонинов (состоящих из фурано- и спироановых производных). В нем физико-химическими методами охарактеризовали 8 гликозидов, из них 2 новых.

Предварительное исследование этих веществ *in vitro* экспериментах показала высокий антифунгальный эффект в отношении 9 штаммов *Candida albicans*. Исследование проводилось в лаборатории ботаники, паразитологии и дерматологии средиземноморского университета, Марсель, Франция.

Клиническое изучение фунгицидной активности 2%-ой мази, содержащей сумму стероидных сапонинов лука круглого (под условным шифром R-1), было проведено в АО НИИ дерматологии и венерологии, Тбилиси, Грузия.

При приготовлении мази субстанция смешивалась с различными основами. Выбор оптимальной основы и концентрации суммы стероидных сапонинов проводили основываясь на биофармацевтических исследовани-

ях образцов мази, для которых были определены физико-химические показатели и разработаны методики их стандартизации.

Изучение физико-химических свойств мази по ряду тестов показало: мазь, содержащая в качестве основы смесь моноглицерида дистиллированного, парфюмерного масла, эмульгатора (эмульсионный воск) и воды с 2% концентрацией суммы сапонинов, является наиболее коллоидно-стабильной, что объясняется наличием воды, в присутствии которой наиболее полно и легко эмульгируются основы. Мазь, согласно требованиям соответствующего ГОСТ-а, выдерживает без расслоения температуру до 42°C.

В процессе лечения под наблюдением находились 17 добровольцев (возраст 25–40 лет) с различными клиническими проявлениями кандидоза, обусловленного *C.albicans*. У восьми добровольцев наблюдалось поражение крупных складок (паховые и межягодичные), у пяти – поражение межпальцевых складок рук и ног, у четверых отмечались очаги высыпания как в межпальцевых, так и в крупных складках тела (генерализованная форма). Продолжительность лечения составляла 15–20 дней. Мазь наносилась на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в день (утром и вечером).

К концу 7-10 дня значительное улучшение наблюдалось у 13 добровольцев, у четырех – улучшение. Во всех случаях микологическое и клиническое излечение отмечалось на 15-20 день. Непереносимость препарата не отмечена ни в одном случае.

На основании полученных данных пришли к выводу: 2% мазь суммы стероидных сапонинов (шифр R-1) проявляет высокую противогрибковую активность, что позволяет рекомендовать ее для широкого использования при кандидозных заболеваниях кожи. После завершения технологических и аналитических исследований мазь может пополнить арсенал противогрибковых препаратов.

## **ВПЛИВ РІЗНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЛАЦЕНТИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ**

Малова Н.Г., Комарова І.В., Бречка Н.М., Сиротенко Л.А.,  
Стебліна О.В., Курилко Ю.С.

ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данілевського  
НАМН України», м. Харків

Гіпотиреоз є найбільш розповсюдженою після цукрового діабету ендокринною патологією. При цьому, не дивлячись на наявність на фармацевтичному ринку широкого спектру препаратів для замісної терапії, не вирішується основна задача лікування ендокринопатій – відновлення і підтримка повноцінного гормонального гомеостазу. У зв'язку з вище сказаним, розробка нових підходів і пошук альтернативних ефективних засобів для відновлення функції щитовидної залози (ЩЗ) при гіпотиреозі є вкрай актуальною.

Мета роботи: обґрунтування використання біопрепаратів плаценти для відновлення функції щитовидної залози в експерименті.

Робота проведена на щурах з мерказоліловим гіпотиреозом. Для корекції патологічних змін в ЩЗ використовувалися різні ін'єкційні форми препарату плаценти (кріоекстракт плаценти «Платекс-плацентарний» і ліофілізований препарат «Біоглобін-У»).

Результати дослідження. У щурів з гіпофункцією ЩЗ введення обох лікарських форм біопрепарату плаценти сприяло відновленню функціональної активності ЩЗ вже через тиждень. Виявлені певні відмінності дії обох препаратів: кріоплацента потенціює лише підвищення рівня обох фракцій  $T_4$ , в той час, як на тлі дії «Біоглобіну-У» спостерігається паралельне зростання і рівня загального  $T_3$ . На віддалених термінах дослідження (1 міс.) зберігається та ж закономірність. Результати дослідження вказують на те, що плацентарні препарати проявляють виразний нормалізуючий вплив на тиреоїдну функцію тварин з гіпотиреозом. При цьому вплив кріоплаценти здійснюється транстиреоїдально шляхом безпосередньої стимуляції біосинтезу  $T_4$ ; а дія препарату «Біоглобін-У» реалізується і через периферичні механізми – шляхом підсилення конверсивного утворення  $T_3$ . Отримані результати можуть бути підґрунтям для можливості вживання плацентарних препаратів з метою розробки і оптимізації допоміжних засобів корекції гіпотиреозу.

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СТАНМАЦИТА У МЫШЕЙ

Матюшкина М.В., Шемонаева Е.Ф., Кресюн В.Й., Годован В.В.  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

Доказана роль и функции многих металлов в организме человека. Недостаток или избыток микроэлементов в организме является причиной многих заболеваний. При этом ионы металлов находятся в основном в виде координационных соединений. Большое количество металлов входит в состав ферментов, биологически активных соединений, выполняют структурную роль. Координационные соединения металлов являются биологически активными веществами и рассматриваются как потенциальные лекарственные средства. Исходя из свойств металлов, можно создать вещества с заданной фармакологической активностью. На кафедре общей химии и полимеров Одесского национального университета под руководством профессора Сейфуллиной И.О. синтезировано новое биологически активное вещество – координационное соединение олова с магнием и лимонной кислотой (станмацит). Определена молекулярная формула соединения –  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCitr})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Нами изучена его острая токсичность. Исследования проводились на белых мышах линии ISR массой 18-20 г обоих полов. Соединение вводилось однократно внутривентриально в виде 10 % водного раствора в различных дозах от 2000 мг/кг до 4000 мг/кг с интервалом 100 мг/кг. Острую токсичность определяли по методу наименьших квадратов пробит-анализа кривых летальности по В.В. Прозоровскому.

В результате было установлено, что  $\text{LD}_{50} = 2664,79$  мг/кг, стандартная ошибка  $\text{ЛД}_{50}\text{мг/кг} = 60,82$  мг/кг, нижняя граница  $\text{ЛД}_{50}$  ( $\text{LD}_{50}$  LCL) = 2538,98 мг/кг, верхняя граница  $\text{ЛД}_{50}$  ( $\text{LD}_{50}$  UCL) = 2790,60 мг/кг,  $\text{ЛД}_{16} = 2454,12$  мг/кг,  $\text{ЛД}_{84} = 2875,47$  мг/кг,  $\text{ЛД}_{100} = 2980,81$  мг/кг. По классификации веществ по токсичности станмацит относится к V классу (практически нетоксичным, 1001-3000 мг/кг). Кроме того, скрининговые исследования показали нейротропную активность, которая имела дозозависимый характер. Выявлено анксиолитическое и миорелаксантное действие.

Таким образом, данное соединение обладает низкой токсичностью, является перспективными БАВ для дальнейшего исследования фармакологической активности.

## ЭНТЕРОЛ В ЛЕЧЕНИИ ДИСБАКТЕРИОЗА

Мурадова И.Г., Атаджанова М.А.

Туркменский государственный университет, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и эндокринологии

Дисбактериоз кишечника – широко распространенная патология желудочно-кишечного тракта. Данное патологическое состояние не является самостоятельным заболеванием. Оно возникает под влиянием различных неблагоприятных факторов. Дисбактериоз кишечника рассматривают, как клинико-лабораторный синдром, возникающий при многих заболеваниях. Характеризуется изменением регуляции качественного, количественного состава нормальной микрофлоры кишечника, метаболическими и иммунологическими нарушениями, клиническими симптомами поражения кишечника. К таким симптомам относятся боли в животе, его вздутие, изменения характера стула – поносы, запоры, или неустойчивый стул. Данная симптоматика не является специфической для дисбактериоза. Она встречается при многих других заболеваниях.

Развитию дисбактериоза способствуют острые кишечные инфекции, применения антибиотиков и сульфаниламидов, подавляющих не только патогенную микрофлору, но и нормальную. Воспалительные заболевания ЖКТ, такие как гастриты с ахлоргией, болезни кишечника, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей, резекция желудка и тонкой кишки, аллергические заболевания, стрессы, эндокринные нарушения, ионизирующая радиация, нерациональное питание являются причиной дисбактериоза.

В настоящее время лечение дисбактериоза успешно проводится применением пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков (сочетание про- и пребиотиков). Установлено, что многие из пробиотиков защищают организм двумя основными путями: образуя барьер, препятствующих прикреплению патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника и путем изменения защитных сил организма. Одним из хорошо изученных пробиотиков является лекарственный препарат Энторол-250 (Biocodex, France), который представляет собой живые биологические агенты – леофилизированные штаммы лечебных дрожжей *Saccharomyces Boulardii*, выделенных из тропического растения. Их действия направлены на широкий спектр возбудителей и условно патогенных микробов (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Candida albicans*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*).

Энторол обладает прямым антимикробным действием угнетает способность бактерий к образованию токсинов, повышает местную иммунную защиту вследствие увеличения продукции IgA, оказывая тем самым

местное трофическое действие на слизистую оболочку кишки, повышает ферментативную активность, улучшает всасывание углеводов. *Saccharomyces Boulardii* обладают естественной устойчивостью к антибиотикам, непогибают под воздействием кислоты желудочного сока.

Под нашим наблюдением находились 27 больных с дисбактериозом кишечника вследствие неспецифического язвенного колита (6 больных), применения антибиотиков (8 больных), заболевания желудка (хронический гастрит с ахлоргидрией – 6 больных), печени и желчевыводящих путей (гепатиты, холециститы, постхолецистэктомический синдром – 7 больных). Средний возраст больных составил  $36 \pm 5-6$  лет. Из 27 больных 17 женщин и 20 мужчин.

У всех больных основным проявлением являлась диарея. Диагноз дисбактериоза был верифицирован с помощью лабораторных обследований: исследования кала на патогенную флору и определение соотношения нормальной кишечной палочки, бифидум бактерий, лактобактерий, эндоскопических исследований и рентгенологических методов исследования, УЗИ гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы.

Энтерол назначали по 2 капсулы 2 раза в сутки в течении 10 дней за 1 час до еды. В зависимости от причинной патологии, вызвавшей дисбактериоз помимо энтерола назначались лекарственные средства соответственной основной патологии. В результате наблюдения выявлено, что к 3-4 дню лечения энтерола у больных исчезла диарея или значительно уменьшилось количество дефекаций в сутки, исчезли боли в животе, метеоризм. Применение препарата не вызвало каких-либо побочных эффектов. Таким образом, энтерол, обладая выраженным лечебным эффектом, может быть рекомендован в амбулаторной с стационарной практике при дисбактериозе различной этиологии, в частности при заболеваниях ЖКТ, гепатобилиарной системы и приеме антибиотиков.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЕПАБЕЛЬУ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

Мурадова И.Г., Атаджанова М.А., Муратгельдыева Т.Г.  
Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической  
фармакологии и эндокринологии ТГМУ

Гепабелъ представляет собой сухой экстракт артишока. Уже в античности артишок применялся, как лекарственное средство. Описание растения было сделано учеником Аристотеля Теофрастом (371 год до н.э.).

Позднее артишок применялся для лечения желтухи и печеночной недостаточности. С 1933 года об артишоке стало известно, что он оказывает положительное влияние на уровень холестерина крови. Комиссия EBGA одобрила эффективность артишока при диспепсии.

В настоящее время гепабелъ, созданный на основе артишока применяется при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Фармакологические свойства обусловлены действием комплекса биологически активных веществ: циннарин, кофеиновая и хлорогеновая-фенокислоты, биофлавоноиды, гликозиды, фитостеролы, терпеноиды, каротин, витамины, инулин, ферменты.

За счет данных компонентов гепабелъ оказывает холеретическое, гепатопротекторное, антиоксидантное, гипохолестеринемическое, дуиретическое, дезинтоксикационное действие.

Циннарин в комплексе с фенокислотами оказывает желчегонное действие преимущественно за счет холеретического эффекта (увеличивает объем желчи, секрецию желчных кислот, предупреждает застой желчи в желчевыводящих путях, усиливает секрецию панкреатических ферментов). За счет стабилизации мембраны гепатоцитов гепабелъ оказывает гепатопротекторный эффект.

Таким образом, данный препарат нашел применение при дискинезии желчных путей по гипокинетическому типу, хроническом гепатите, хроническом некалькулезном холецистите, циррозе печени, хронических интоксикациях (гепатотоксическими веществами, нитросоединениями, алколоидами, солями тяжелых металлов ).

Под нашим наблюдением находились 42 больных амбулаторного и стационарного профиля. Из них-15 больных с хроническим некалькулезным холециститом, 17 больных с гипомоторной дискинезией желчного пузыря и 10 больных с хроническим вирусным гепатитом. Давность заболевания составила от одного до 9 лет. Основными жалобами у данных больных были боли в правом подреберье, диспепсические явления: тошнота, рвота, сухость, горечь во рту, у некоторых неустойчивый стул и вздутие живота. Препарат назначался взрослым по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день за

20 минут до еды. Детям старше 12 лет по 1 таблетке 2 раза в день за 20 минут до еды курсом 20-30 дней. Лечение больных проводилось под контролем лабораторных показателей – функциональных проб печени и желчевыводящих путей, УЗИ печени и желчевыводящих путей.

К началу 2-ой недели приема препарата состояние больных улучшалось: исчезли боли и вздутие живота, тошнота, рвота прекращалась к 3 дню приема гепабель, исчезали сухость, горечь во рту, нормализовался стул, нормализовались показатели функциональных проб печени.

Помимо данного препарата больные принимали спазмолитики, прокинетики, при необходимости – антибиотики. Все больные придерживались диеты, рекомендуемой при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Несмотря на то, что противопоказания к приему препарата являются:

- Повышенная чувствительность к компонентам препаратам и растениям семейства Asteranac;
- Обструкция желчных путей;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Желчнокаменная болезнь;
- Острые заболевания почек, печени, желчных и мочевых путей,

у наших больных не было выявлено каких-либо побочных эффектов. Тем не менее при применении препарата гепабель необходимо помнить, что сахарный диабет, беременность, кормление грудью и возраст до 12 лет является противопоказанием к приему гепабеля.

Таким образом, препарат гепабель является одним из эффективных препаратов при заболевании печени и желчевыводящих путей. Применение его в относительно короткие сроки вызывает ремиссию вышеуказанной патологии. В связи с этим данный препарат – гепабель (фармацевтическая компания Брюфармэкспорт) может быть рекомендован к широкому применению к практике врача.



## ПОШУК АНАЛЬГЕТИЧНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-ФЕНАЦИЛМЕТИЛ-8-БРОМОКСАНТИНУ

Назаренко М.В., Романенко М.І., Самура Б.А.,  
Корнієнко В.І., Матвийчук О.П., Таран А.В.  
Запорізький державний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Дані літератури свідчать, що 8-амінозаміщені ксантини виявляють анальгетичну, протизапальну, гіпотензивну, діуретичну дію, також відомо, що вказані сполуки відносять до IV класу токсичності, тобто є малотоксичними або нетоксичними речовинами, а отже пошук нових біоактивних похідних ксантину в даному ряді є досить перспективним та актуальним.

Метою нашого дослідження є вивчення анальгетичних та протизапальних властивостей неописаних раніше похідних 3-метилксантину та теофіліну, які містять у положенні 8 імідазольного ядра залишок аліфатичного або гетероциклічного аміну.

Нами вивчена реакція 8-бромо-7-фенацилметилксантину з первинними аліфатичними та вторинними гетероциклічними амінами, внаслідок чого були отримані неописані раніше 8-амінозаміщені 7-фенацилметилксантину. Слід зазначити, що реакція 8-бромоксантинів з первинними амінами в залежності від температури перебігає неоднозначно. При температурі нижче 140°C утворюються 8-аміно-7-фенацилметилксантини, а при температурі вище 160°C реакція реалізується синтезом імідазо[1,2-f]ксантинів.

Будова синтезованих сполук доведена за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

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. Встановлені певні закономірності в ряді «будова – дія». Для остаточних висновків необхідні додаткові дослідження.

## ПОШУК БІОАКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-В-ГІДРОСКІЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-ТІООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Пахомова О.О., Романенко М.І., Милова А., Александрова К.В.,  
Самура Б.А., Матвийчук О.П., Корнієнко В.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Із даних літератури відомо, що похідні ксантину, які містять карбоксигрупу або її функціональні похідні у бічному ланцюзі положень 3, 7 чи 8 виявляють різноманітну фармакологічну дію. З метою розширення хімічної бібліотеки потенційних біологічно активних похідних ксантину нами були синтезовані неописані раніше похідні 7- $\beta$ -гідроксіетилксантиніл-8-тіооцтової кислоти та вивчені їх актопротекторна, антигіпоксична, діуретична, аналгетична та протизапальна дії.

Вихідні кислоти отримані реакцією відповідних 8-бромоксантинів з натрій тіогліколятом у водному діоксані. Взаємодією ксантиніл-8-тіооцтових кислот з первинними, вторинними, третинними амінами, імідазолом, лізином та аргініном синтезовані відповідні солі. Реакцією естерифікації одержані алкілові естери 7- $\beta$ -гідроксіетилксантиніл-8-тіооцтових кислот, на основі яких отримані гідразиди та бензиліденгідразиди, які існують у вигляді E- та Z-ізомерів. Реакція естерів ксантиніл-8-тіооцтових кислот з первинними та вторинними амінами перебігає неоднозначно в залежності від їх основності.

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

В результаті вивчення біологічної активності синтезованих сполук встановлено, що останні виявляють антиоксидантну, актопротекторну, антигіпоксичну, діуретичну, аналгетичну та протизапальну активності, причому ряд сполук за показниками антиоксидантної дії перевищує такі еталони порівняння як токоферол та аскорбінову кислоту. Діуретична активність вивчених сполук вища, ніж у гіпотіазиду та дещо менша ніж у фуросеміду. Солі ксантиніл-8-тіооцтових кислот показали високі показники аналгетичної та протизапальної дії і можуть конкурувати з анальгіном та диклофенаком.

Встановлені деякі закономірності у ряді «структура-дія».

# **АПОПРОТЕЇНЕМІЯ ЯК МАРКЕР ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ**

Піонова О.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

**Мета:** аналіз особливостей профілю ліпидотранспортної системи для визначення маркера ефективності фармакотерапії атерогенної дисліпідемії артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на АГ з ожирінням.

**Матеріали та методи:** Хворих на АГ з супутнім ожирінням розподілили на 2 групи залежно від анамнестичних даних про використання гіполіпідемічних засобів з групи інгібіторів 3-гідроксі-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази): першу групу склали 40 (41,66%) хворих на АГ з ожирінням, які приймали інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (основна група), другу – 56 (58,33%) хворих на АГ з ожирінням, які не вживали інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (група порівняння). Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно критеріїв Української асоціації кардіологів (2009). Абдомінальний тип ожиріння (АО) вважали відповідно до критеріїв IDF (2005). З метою оцінки ліпідного обміну визначали концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) натщесерце у плазмі венозної крові ферментативним методом. Концентрацію апопротеїна В (апо В) та апопротеїна А-I (апо А-I) визначали імунотурбідиметричним методом. Розраховували індекс Авогаро.

**Результати дослідження:** Обстежено 96 хворих на АГ з ожирінням, середній вік  $54,69 \pm 9,91$  років, із них 56,25 % жінок та 43,75 % чоловіки. Контрольна група – 21 здорова особа, середній вік  $53,40 \pm 11,80$  років, із них 52,38% жінок та 47,62% чоловіків. Антропометричні дані свідчать, що показник АО у групи порівняння складав  $99,30 \pm 16,24$  см та вірогідно ( $p < 0,001$ ) перевищував АО у осіб контрольної групи ( $82,85 \pm 6,46$  см) і АО у хворих основної групи ( $97,62 \pm 13,29$  см), однак в останньому випадку не вірогідно ( $p > 0,05$ ). Переважна кількість осіб основної групи 33 (82,5%) та групи порівняння 46 (82,14 %) мали АО, ( $p < 0,05$ ).

При проведенні порівняльного аналізу показників ліпідного обміну у здорових осіб та хворих на АГ з АО виявлено вірогідне підвищення рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,01$  у всіх випадках). При оцінці ліпідного спектру виявлено атерогенну дисліпідемію, як у хворих основної групи, так і групи порівняння, а також тенденцію до зниження рівня ЗХС, атерогенних ліпопротеїнів і ТГ під впливом гіполіпідемічної терапії. Ліпідний профіль у хворих основної групи характеризувався гіперхолестеринемією  $5,58 \pm 1,06$  ммоль/л, підвищенням рівня ХС ЛПНЩ  $3,34 \pm$

0,94 ммоль/л і ХС ЛПДНЩ  $1,13 \pm 0,22$  ммоль/л та гіпертригліцеридемією  $2,49 \pm 0,52$  ммоль/л, поряд з цим рівень ХС ЛПВЩ складав ( $1,16 \pm 0,35$  ммоль/л). Атерогенна дисліпідемія у хворих групи порівняння представлена гіперхолестеринемією до  $5,75 \pm 0,80$  ммоль/л, підвищенням рівня ХС ЛПНЩ  $3,53 \pm 0,80$  ммоль/л і ХС ЛПДНЩ  $1,08 \pm 0,24$  ммоль/л та гіпертригліцеридемією  $2,39 \pm 0,51$  ммоль/л, поряд з цим виявлено високий рівень ХС ЛПВЩ ( $1,24 \pm 0,31$  ммоль/л).

При оцінці показників ліпідотранспортної системи виявлено тенденцію до зниження рівня Апо В 100 та зменшення індексу Авогаро, поряд з підвищенням середнього рівня Апо А-I під впливом гіполіпідемічної терапії у хворих основної групи, ( $p > 0,05$ ). Так, рівень Апо В 100 і значення атерогенного індексу Авогаро у основній групі ( $131,27 \pm 27,40$  мг/дл і  $1,30 \pm 0,44$  ум.од.) та групі порівняння ( $133,63 \pm 27,73$  мг/дл і  $1,32 \pm 0,37$  ум.од.) вірогідно перевищували аналогічні показники групи контролю ( $116,46 \pm 27,14$  мг/дл та  $0,97 \pm 0,36$  ум.од. відповідно),  $p < 0,05$  у обох випадках.

Одночасно концентрація Апо А-I ( $109,97 \pm 22,74$  мг/дл) достовірно підвищувалась у хворих основної групи проти групи порівняння ( $105,68 \pm 17,12$  мг/дл), при значенні аналогічного показника у осіб групи контролю ( $126,06 \pm 22,03$  мг/дл),  $p < 0,05$ .

Висновок: отримані результати демонструють підвищення антиатерогенного та зниження проатерогенного крові потенціалу крові на фоні гіполіпідемічної терапії та визначення рівней проатерогенного апопротеїна В, антиатерогенного Апо А-I та співвідношення Апо В/ Апо А-I можуть вважатися додатковими маркерами ефективності фармакотерапії атерогенної дисліпідемії артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на АГ з ожирінням.

## **ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА ПОКАЗНИКИ СТАНУ ПЕЧІНКИ ЗДОРОВИХ ТВАРИН**

Посохова К.А., Вольська А.С.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль

Мета дослідження – з'ясування впливу тіотриазоліну та ацетилцистеїну при їх повторному введенні на показники стану печінки здорових тварин.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах–самцях:

1 група – контроль (інтактні тварини); 2 і 3 – отримували тіотриазолін (ТІО) і ацетилцистеїн (АЦЦ) (внутрішньоочеревинно, по 100 мг/кг і 150 мг/кг відповідно, протягом 2, 7, 14 діб). У гомогенатах печінки визначали N-деметилазну та р-гідроксилазну активність, у сироватці крові – активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази та вміст загального білка.

Встановлено, що ТІО, при його повторному введенні здоровим тваринам, не впливав на N-деметилазну активність мікросом в усі терміни експерименту. Препарат, при його введенні протягом 2, 7, 14 діб, також не змінював р-гідроксилазну активність, порівняно з контролем. Активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази у сироватці крові при введенні ТІО залишалась на рівні контрольних величин, що підтверджує відсутність негативного впливу препарату на стан клітинних та субклітинних мембран гепатоцитів та процесів секреції жовчі. Вміст загального білка у сироватці крові під впливом ТІО не змінювався порівняно з контролем, що свідчить про збереження білок-синтетичної функції печінки у тварин цієї серії на нормальному рівні. АЦЦ, при його повторному введенні здоровим тваринам, не змінював N-деметилазну та р-гідроксилазну активності протягом всіх термінів дослідження. Також не відмічено достовірних змін рівнів амінотрансфераз та вмісту загального білка у сироватці крові, порівняно з контрольною групою, однак відмічалось достовірне зменшення активності лужної фосфатази.

Таким чином, тіотриазолін та ацетилцистеїн, при їх повторному введенні здоровим тваринам, не мають негативного впливу на показники 1-ої фази печінкової біотрансформації ксенобіотиків, стан клітинних та субклітинних мембран гепатоцитів, білок-синтетичну функцію печінки.

## **ВЫДЕЛЕНИЕ И КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФИРНОГО МАСЛА ИЗ ЕЛОВЫХ ИГОЛОК**

Посохова Я., Омарова Р.А., Грудько В.А.

Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Эфирные масла известны с древних времен. Они применялись в основном для умасливания кожи тела, волос, для религиозных целей и для запахов. Масла считались символом божественного происхождения и, не даром, именно маслом мирры «помазывали на царство». Они производились и производятся до сих пор.

Эфирные масла представляют собой многокомпонентные смеси летучих душистых органических соединений. Они содержатся в различных частях растений (в цветах, листьях, корнях). В настоящее время известно более 2000 эфиромасличных растений. Содержание масел в растениях зависит от ряда причин и колеблется от 4% до 0,1%.

В народной медицине эфирные масла используют в качестве ароматерапии и косметических средств. Аромат масел способен влиять на организм человека. Например, доказано, что масло лаванды снимает стресс и успокаивает, а также влияет на иммунную систему. Масло чайного дерева является мощным антисептическим средством, заживляющим и снимающим воспаление. А запах этого эфирного масла бодрит и повышает работоспособность. В косметологии эфирные масла используют для массажа, различных масок и смесей для кожи лица, волос и тела.

Получение эфирных масел достаточно древний процесс. В каждой части растения содержится различное количество эфирных масел. Используются цветки, листья, стебли, иголки, шишки, семена. В зависимости от того, из какого растения и какой его части будут получать эфирное масло, применяется способ. Например, анфлераж, достаточно устарелый способ получения, используют до сих пор. В частности для получения масел из лепестков цветов. Современные методы – это экстракция и перегонка с водой или водяным паром.

Цель данной работы получение эфирного масла из еловых иголок. В качестве метода его выделения был использован метод перегонки с водяным паром.

В качестве источника получения эфирного масла нами были выбраны иголки ели обыкновенной – *Picea abies*, сем. сосновые-*pinaceae*. Молодые еловые иголки содержат большое количество эфирных масел. Еловое масло расслабляет нервную систему, очищает дыхание. Обладает высокой антимикробной активностью в отношении пневмококков, стрептококков.

Подавляет гнойничковые заболевания кожи. Повышает иммунитет, оказывает болеутоляющее, заживляющее действие. Обладает противовоспалительным эффектом. Сильный антисептик. Еловое масло широко используется в народной медицине, и основываясь на его свойствах можно разработать новые лекарственные препараты.

Для проведения перегонки с водяным паром использовалось 200 г иголок молодых побегов ели, которые измельчали и помещали в круглодонную колбу вместимостью 1 л. Колбу помещали в песочную баню, добавляли 20-30 мл воды очищенной. Отдельно готовили парообразователь – колбу, заполненную на 1/3 водой. Нагревали воду в колбе-парообразователе до кипения с помощью спиртовки. Одновременно нагревали первую колбу с растительным сырьем на песочной бане с помощью электроплитки. Перегонку с водяным паром вели 40 мин, с момента закипания воды в колбе-парообразователе.

Масло и водный конденсат собирали на выходе в делительную воронку. Воды собиралось около 100 мл, а на поверхности ее плавали бесцветные капли масла. Воду отделяли от масла. В результате, получили эфирное масло хорошего качества.

Выделенное эфирное масло было подвергнуто органолептическому контролю по цвету и запаху: оно представляет собой слегка желтоватую прозрачную вязкую жидкость со специфическим запахом хвои. Кроме того, в полученном масле были качественно проверены такие примеси, как жирные и минеральные масла (по отсутствию мутности при добавлении к 1 мл выделенного эфирного масла 10 мл спирта) и вода (методом дистилляции).

## ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ФІТОТЕРАПІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Райкова Т.С., Білай І.М., Рижов О.А., Мозуль В.І., Масюта Ю.А.  
Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

Лікарські засоби, які володіють антиатеросклеротичною дією, досить різноманітні і реалізують всі основні напрямки боротьби із захворюванням.

Застосування зборів лікарських рослин дозволяє підібрати кожному хворому індивідуальне лікування і проводити його безперервно і тривало, що, часом, відіграє вирішальну роль.

Основна фармакологічна дія трав, і тим більше їх поєднань, полягає в тому, що вони здатні зменшувати глибину і важкість пошкоджень різних органів і тканин, а в цілому – підвищувати опірність організму шкідливим впливам. Дія ліків на основі трав визначається активними речовинами, що містяться в різних частинах рослини: алкалоїдами, глікозидами, дубильними речовинами, ефірними оліями та іншими.

Основними завданнями фітотерапії, як методу лікування атеросклерозу, є такі: виявлення і вивчення біологічної активності рослин; фітохімічне вивчення рослин і виділення біологічно активних речовин; фармакологічне дослідження ефективності і безпечності рослин, а також речовин, що містяться в них; фармакодинамічне і фармакокінетичне дослідження лікарських засобів рослинного походження; визначення оптимального рівня дозування лікарських засобів рослинного походження; порівняльна оцінка ефективності і безпечності окремих рослин, їх комбінацій і визначення оптимальних схем лікування.

Основними напрямками фітотерапії атеросклерозу з використанням лікарських рослин та їх діючих речовин є:

1. Гальмування всмоктування холестерину – діюча речовина – Бета – ситостерин.

2. Пригнічення синтезу холестерину і тригліцеридів, підвищення їх утилізації – діюча речовина – Лігнати, Стероїдні сапоніни, Тритерпенові сапоніни, Фенольні сапоніни, Екдістероїди.

3. Прискорення метаболізму і виведення холестерину та тригліцеридів – діюча речовина - Ненасичені жирні кислоти.

4. Попередження і усунення пошкоджень судин – діюча речовина – Нікотинова кислота, Аскорбінова кислота, Рутин, Кумарини.

Ефективність фітотерапії при атеросклерозі може бути досягнута при дотриманні наступних правил, які характерні для використання зборів: фітотерапію треба використовувати за показами, ретельно оцінюючи її можливості з основних напрямків; на початковому етапі слід застосовувати малокомпонентні прописи зборів, які повинні бути проаналізовані на



предмет фітохімічної, фармацевтичної і фармакологічної сумісності компонентів; для отримання витягів з рослинної сировини необхідно застосовувати оптимальні способи приготування, що забезпечують найбільш вдалу екстракцію біологічно активних речовин; прописи зборів повинні бути складені з урахуванням індивідуальних особливостей організму хворого, форми і характеру перебігу основного і супутніх захворювань; фітопрепарати необхідно призначати в адекватних дозах, використовуючи оптимальні шляхи введення, курси лікування повинні бути достатніми за тривалістю; при призначенні фітопрепаратів необхідно враховувати можливі побічні ефекти і не застосовувати лікарську рослинну сировину, яка має протипокази для даного хворого.

Тому, фітотерапія вимагає серйозного наукового підходу, оскільки самостійне лікування лікарськими травами небезпечно: кожна рослина має як основні покази, так і протипоказання до застосування. Грамотно скласти збір може лише лікар – фахівець з фітотерапії. У багатьох випадках досягти певного ефекту можна тільки при поєднанні медикаментозного лікування з лікуванням травами.

# СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СОЛЕЙ 7-АЦЕТИЛАЛКІЛ-8-N-ПІПЕРАЗИНОКСАНТИНІВ

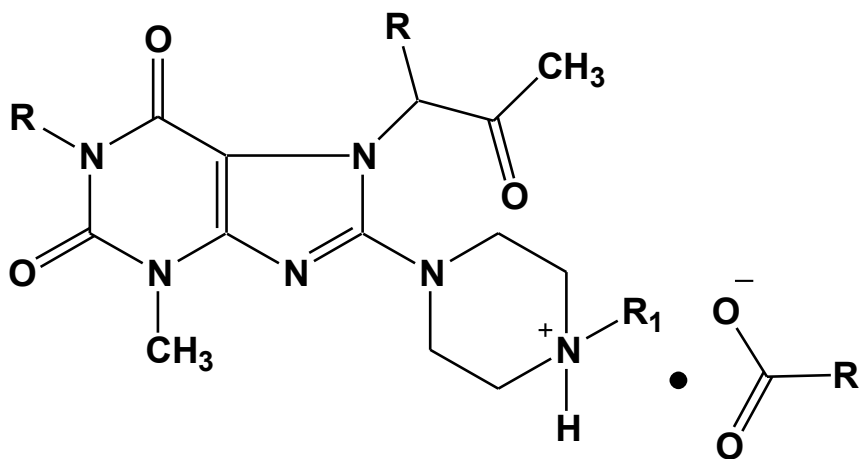
Рак Т.М., Романенко М.І., Макоїд О.Б., Самура Б.А.,

Корнієнко В.І., Кривуша О.А., Таран А.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Продовжуючи цілеспрямований пошук біоактивних сполук серед похідних ксантину, нами був синтезований ряд неописаних раніше 8-піперазиноксантинів з 3-метилксантину та теофіліну загальної формули:



R = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> = арил, гетарил, аміноалкіл, карбоксіалкіл

Вищевказані сполуки були синтезовані взаємодією 7-ацетилалкіл-8-бромоксантинів із піперазином та його похідними в середовищі водного діоксану. Синтез солей здійснювали короткочасним нагріванням (5-10 хв.) 8-піперазиноксантинів з ароматичними, гетероциклічними, дикарбоновими та амінокислотами з послідовним випаровуванням водних розчинів у вакуумі без нагрівання.

Будова синтезованих сполук доведена за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Вивчена антиоксидантна, антигіпоксична, актопротекторна дія синтезованих сполук.

Проведений первинний фармакологічний скрінінг показав, що синтезовані сполуки є мало- або помірнотоксичними, виявляють виражену антиоксидантну, антигіпоксичну, актопротекторну активності, також були встановлені деякі закономірності між будовою замісників та біологічною дією синтезованих сполук.

# ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВЕЛИЧИНИ ВОДНЕВОГО ПОКАЗНИКА НА АКТИВНІСТЬ РОЗЧИНУ АЛЕРГЕНУ ГРИБА *CANDIDA ALBICANS*

Рибалкін М.В., Стрілець О.П., Стрельников Л. С.  
Національний фармацевтичний університет, Україна, м. Харків

Дослідження алергенів патогенних грибів *Candida* в значній мірі пов'язане з рішенням питань раціональної діагностики глибоких мікозів різної етіології, де відсутня специфічна клінічна картина захворювання. Авторами розроблена на базі Національного фармацевтичного університету технологія одержання розчину алергену гриба *C. albicans* для імунодіагностики кандидозної інфекції, який містить 5 мкг/мл очищеного алергену гриба *Candida albicans*, розчинник – фосфатно-буферний розчин з рН  $7,2 \pm 0,2$ , консервант – фенол у концентрації 0,25 %. Технологія виробництва розчину алергену гриба *C. albicans* передбачає використання підвищеної температури та речовин з лужним та кислотним значенням рН.

Метою даної роботи було вивчення впливу величини водневого показника середовища на активність алергену гриба *C. albicans*.

Дослідження активності алергену проводили при значеннях рН в інтервалі від 3,0 до 12,0. Цей інтервал був обраний з урахуванням можливої зміни водневого показника середовища. Розчин алергену гриба *C. albicans* отримували шляхом додавання фіксаналів до розчину алергену. Отриману суміш розмішували до рівномірного розподілення усіх компонентів протягом 5 хв (режим перемішування – 100 об/хв.) та вимірювали рН (потенціометрично). При досягненні рН зазначеної величини, розчин витримували у термостаті протягом 60 хв при температурі  $37 \pm 1$  °С. Після цього отриманий розчин нейтралізували до рН  $7,2 \pm 0,2$ , та визначали активність алергену шляхом постановки шкірних проб у мурчаків.

При вивченні впливу величини водневого показника в інтервалі від 3,0 до 12,0 на активність алергену гриба *C. albicans* встановлено, що при значеннях водневого показника, які перевищували інтервал від 4,0 до 10,0, спостерігалась інактивація алергену.

В результаті проведених досліджень підтверджена розроблена раціональна технологія розчину алергену гриба *C. albicans* для імунодіагностики кандидозної інфекції, важливим параметром якої є поєднання фізико-хімічних методів екстракції білка та полісахаридів, а саме температурні режими та значення водневого показника середовища. Встановлено, що величина водневого показника розчину алергену може знаходитися в межах від 4,0 до 10,0.

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-(3-ТІО-1,2,4-ТРІАЗОЛІЛ-5)-МЕТИЛТЕОБРОМІНУ

Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.А.,  
Корнієнко В.І., Кривуша О.О., Таран А.В., Макоїд О.Б.  
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Відомо, що як природні так і синтетичні похідні ксантину виявляють широкий спектр біологічної дії, мають низьку токсичність і давно використовуються в практичній медицині в якості лікарських препаратів. Високу та різнобічну фармакологічну дію виявляють також похідні 1,2,4-тріазолу.

Метою даної роботи є розробка способів отримання неописаних в літературі похідних ксантину, які б містили в своїй структурі функціональнотаміщене ядро 1,2,4-тріазол, та вивчення їх біологічної дії. Вказані сполуки були отримані взаємодією теоброміну та його 8-аміно(бромо)заміщених з естерами хлороцтової кислоти, які після обробки гідразину гідратом дають відповідні гідразиди теобромініл-1-оцтової кислоти. Останні легко приєднують алкіл(арил)ізотіоціанати, утворюючи відповідні похідні тіосемикарбазиду, наступною циклізацією яких у лужному середовищі був синтезований ряд 1-(3-тіо-1,2,4-тріазоліл-5)-метилтеобромінів, алкілюванням яких у водно-спиртовому розчині лугу були одержані відповідні заміщені по атому сульфурі.

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

Для доведення доцільності проведення фармакологічного скринінгу *in vivo* були використані методи дослідження *in silico*. Було встановлено, що всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти» Ліпінські. Надалі за допомогою програми PASS були розраховані ймовірні ефекти біологічної дії (діуретична, аналгетична, протизапальна).

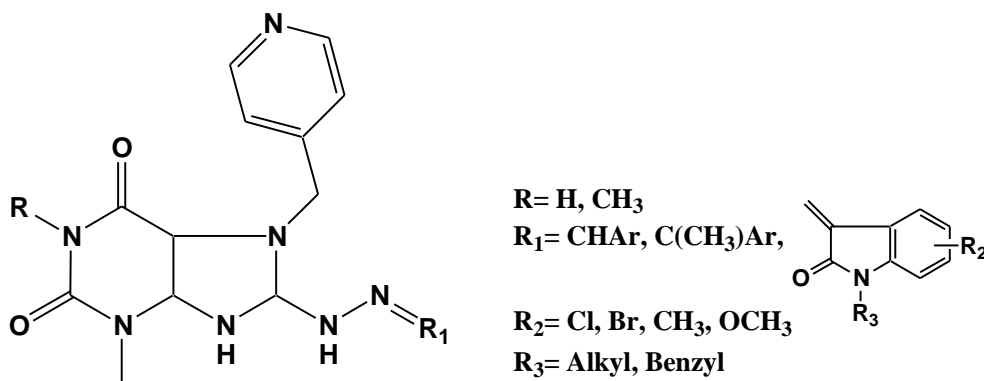
Дослідження показали, що більшість речовин виявляють виражену антигіпоксичну, антиоксидантну, діуретичну, аналгетичну та протизапальну дії, причому деякі з них за показниками зазначеного ефекту перевищують еталони порівняння – мексідол, аскорбінова кислота, фурсемід, гіпотіазид, анальгін та диклофенак. Встановлена залежність фармакологічної дії від структури синтезованих сполук.

# СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-ІЛІДЕНГІДРАЗИНОПОХІДНИХ 7-(ПІРИДИНИЛ-4-)МЕТИЛКСАНТИНІВ

Романенко М.І., Милова А.О., Іванченко Д.Г.,  
Бородіна Н.І., Шарапова Т.А., Стрибайло С.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Продовжуючи синтетичні дослідження з пошуку антиоксидантних сполук серед 7-заміщених похідних 3-метилксантину (1,3-диметилксантину) нами був синтезований ряд похідних 7-(піридиніл-4-)метилксантину та вивчені їх антиоксидантні властивості. Реакцією 8-бромо-3-метилксантину (1,3-диметилксантину) з  $\gamma$ -піколілхлоридом в ДМФА в присутності еквімолярної кількості  $\text{NaHCO}_3$  були синтезовані відповідні 7-(піридиніл-4-)метилксантини. Реакція останніх з надлишком гідразину гідрату в середовищі водного діоксану реалізується утворенням 8-гідразинопохідних. Вивчення реакційної здатності 8-гідразиноксантинів в реакціях з карбонільними сполуками (альдегіди, кетони, похідні ізатину) дозволило отримати значний ряд неописаних в літературі 8-іліденгідразиноксантинів загальної формули:



Будова синтезованих сполук доведена за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Вивчена токсичність та антиоксидантна дія синтезованих сполук.

За показником гострої токсичності синтезовані речовини є мало- або помірнотоксичними.

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

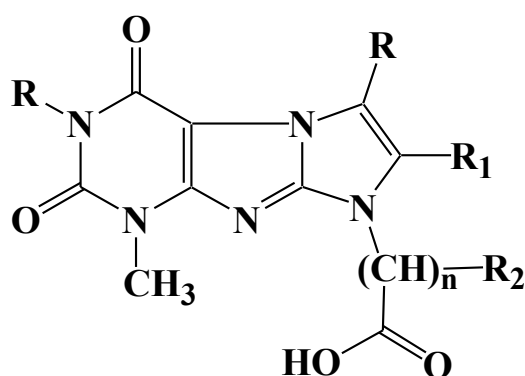
Були встановлені деякі закономірності в ряді «будова – дія».

# ПОШУК АНТИГІПОКСИЧНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-f]КСАНТИНІЛ-8-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Романенко М.І., Полевик І.В., Рак Т.Н., Черчесова О.Ю.,  
Бородіна Н.І., Шарапова Т.М.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя  
ДУ «Кримський державний медичний університет  
ім. С. І. Георгієвського», Сімферополь

Відомо, що похідні ксантину, які містять карбоксиалкільний чи карбоксиарильний залишки в положеннях 1, 7 або 8, виявляють спазмолітину, кардіотонічну, антиагрегаційну, антигіпоксичну, ангіопротекторну дії. З метою пошуку нових антигіпоксантив нами був синтезований ряд імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-алканових кислот загальної формули:



R=H; CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>=alkyl; aryl

R<sub>2</sub>=H; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>Ph

n=1-5

Вказані кислоти були отримані нами реакцією 7-ацилметил-8-бромоксантинів з амінокислотами.

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

Вивчення антигіпоксичної дії проводили в умовах гострої нормобаричної гіпоксії. Деякі з синтезованих сполук показали значно вищу антигіпоксичну дію ніж еталони порівняння (мексідол, аскорбінова кислота).

Проведено аналіз залежності біологічної дії синтезованих сполук від їх будови та було встановлено, що з подовженням карбонового ланцюгу в положенні 8 ксантинової молекули антигіпоксична активність послаблюється.

Дослідження в даній області тривають.

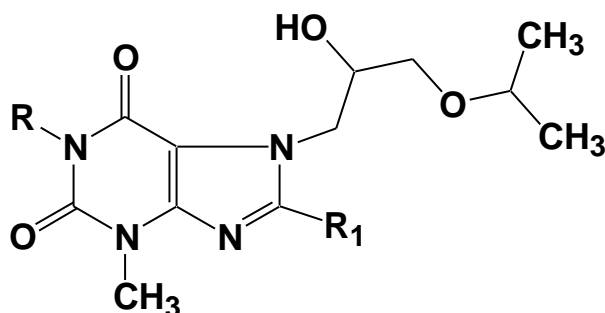
## СИНТЕЗ ТА АНТИАГРЕГАНТНА АКТИВНІСТЬ 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7- $\beta$ -ГІДРОКСИ- $\gamma$ -*i*- ПРОПОКСИПРОПІЛКСАНТИНУ

Романенко М.І., Черчесова О.Ю., Білай І.М., Остапенко А.О.,  
Полевик І.В., Бородіна Н.І.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

Відомо, що сучасні підходи до лікування та профілактики атеросклерозу передбачають застосування антиагрегантних та антикоагулянтних препаратів. В цьому аспекті похідні ксантину викликають значну зацікавленість дослідників, що пояснюється тим, що серед синтетичних похідних ксантинів (теобромін, теофілін) знайдено багаточисельний ряд сполук із зазначеною дією. Слід також сказати, що 1-(5-оксогексил)теобромін (пентоксифілін) знайшов застосування в медичній практиці.

З метою пошуку нових сполук з антиагрегантною дією нами був синтезований ряд нових похідних ксантину загальної формули:



R=H; CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>=NHCH<sub>3</sub>; NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; NHC<sub>3</sub>H<sub>7-n</sub>; NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR;

піролідиніл-1; піперидиніл-1; морфоліл-4;

4-R-піперазиніл-1

Вказані сполуки отримували реакцією 8-бромоксантинів із *i*-пропоксиметилоксираном в пропанолі-1 у присутності каталітичної кількості диметилбензиламіну. Отримані 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*i*-пропоксипропіл-8-бромоксантини при взаємодії з первинними та вторинними гетероциклічними амінами утворюють відповідні 8-амінозаміщені.

Будова всіх синтезованих сполук доведена сучасними фізико-хімічними методами (даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії), а їх індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Вивчена антиагрегантна дія отриманих речовин.

Встановлені деякі закономірності між будовою синтезованих сполук та їх біологічною дією.

# **ТЕХНОЛОГІЯ УПРАВЛІННЯ МЕДИЧНОЮ ОРГАНІЗАЦІЄЮ В СИСТЕМІ МЕНЕДЖМЕНТУ**

Сердюк О.І., Мінак В.О., Просоленко Н.В., Піонтковська О.В.  
Харківська медична академія післядипломної освіти,  
м. Харків

В сучасний період основним напрямком реформування системи охорони здоров'я є підвищення ефективності функціонування її шляхом удосконалення технології управління медичних закладів, проведення функціонально-структурних перетворень та інше.

Кафедра соціальної медицини, управління та бізнесу в охороні здоров'я ХМАПО за останні 10 років вивчала досвід технології управління медичною організацією в системі менеджменту в Харківській, Сумській, Кіровоградській, Одеській, Івано-Франківській, Чернівецькій, Рівненській, Волинській областях та Автономній республіці Крим.

На підставі цих вивчень ми розробили свою технологію управління медичною організацією, яку рекомендуємо для впровадження в управлінську практичну діяльність в системі охорони здоров'я. Вона складається з п'яти стадій.

В першій стадії дається визначення мети, цілей і завдань медичної організації на наступний рік.

Метою визначаються заходи по реформуванню системи охорони здоров'я в напрямку Європейських стандартів надання медичної допомоги населенню.

Друга стадія управління медичною організацією: розробка планів заходів по досягненню поставленої мети, цілей і завдань.

В цьому плані необхідно відтворити заходи по підвищенню кваліфікації лікарів, середнього і молодшого медичного персоналу, зокрема, оволодіння ними сучасними методами діагностики, лікування і реабілітації.

Третя стадія управління: реалізація плану досягнення мети, цілей і завдань, а також плану обсягів роботи в кількісному і вартісному рівні.

Слід установити щотижневий контроль за реалізацією вище названих планів.

Четверта стадія: корегування заходів.

П'ята стадія управління: аналіз досягнень поставленої мети, цілей і завдань. Бажано визначити, які заходи в планах виконані повністю, частково і які заходи не виконані і чому, як усунути причини не виконання.



## **ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ЩУРІВ**

Стефанів І.В., Гращенко С.А.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ, м.Харків

Захворювання тканин пародонту відрізняються багатогранністю патогенезу, в основі якого лежить комплекс запальних та дистрофічно-атрофічних змін. Запальні захворювання порожнини рота є одним із пріоритетних напрямків фармакології та стоматології.

Мета нашої роботи направлена на дослідження динаміки розвитку запального процесу в нижній щелепі щурів, який викликали шляхом відтворення дисбіозу ротової порожнини із наступним локальним ураженням ясен бджолиною отрутою (патент №31011 від 25.03.2008р.).

В досліді були використані щури самці, яких розподілили на дві групи: перша – інтактний контроль (ІК), друга – контрольна патологія (КП), з модельованим гінгівітом. Основні показники розвитку патології – клінічні спостереження за проявами запалення ясен та визначення рівня лейкоцитів та ШОЕ в крові, як своєрідних маркерів запалення в організмі.

За даними патенту, 11-а доба від початку моделювання експериментального гінгівіту, не виявила достатнього ступеня запалення – у 50 % тварин з групи КП не спостерігали видимих запальних ознак, про що свідчать недостатній рівень лейкоцитів у групі КП ( $p=0,065$ ) та ШОЕ ( $p=0,329$ ). В зв'язку з цим, в нашому експерименті для розвитку запалення знадобилось ще 2 доби. Через 2 доби у всіх дослідних тварин в місцях різців нижньої щелепи спостерігали запалення ясен: набряк, гіперемію та збільшення в об'ємі зубоясневих сосочків. Розвиток гіпертрофічного процесу у тварин групи КП на 13-у добу (пік патології) супроводжувався розвитком системного запалення, про що свідчили показники клінічного аналізу крові: вірогідне, щодо ІК, підвищення кількості лейкоцитів ( $p=0,002$ ) та ШОЕ ( $p=0,035$ ). На 18-у добу картина крові у тварин групи КП порівняно з попереднім терміном залишалася на тому ж рівні. На 22-у добу повного купіювання запалення у тварин групи КП не відбулося – лейкоцити залишалися ще високими у порівнянні з ІК.

Вказані вище показники у динаміці дають повну уяву про перебіг гінгівіту у щурів та можливість дослідити нові лікарські засоби для його лікування.

# **ВЛИЯНИЕ СИРОПА АМКЕСОЛ НА МОРФОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРОНХОАЛЬВЕОЛИТЕ**

Стороженко Е.В., Звягинцева Т.В., Наумова О.В.  
Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, Украина

Цель работы: изучить влияние нового комбинированного препарата сироп Амкесол (С-АКС) на морфологические и морфометрические изменения в легочной ткани при экспериментальном бронхоальвеолите.

Материалы и методы: работа была выполнена на 30 1-месячных крысах линии WAG обоих полов. Животные были распределены на 3 группы: контроль, бронхоальвеолит (без лечения) на 7 и 14 сутки, и основная группа, ежедневно получавшая С-АКС (0,9 мл/кг) на протяжении 7 и 14 дней. Воспаление вызывали ингаляционным введением Сефадекса А-25 Pharmacia, Швеция (5 мг/кг). Материалом для морфологического исследования послужили легкие крыс всех исследуемых групп в разные сроки эксперимента. Срезы тканей окрашивались гематоксилином и эозином, фукселином с докрасиванием пикрофусином по методу Ван Гизон. Морфометрически определялись относительные объемы просветов альвеол, острой эмфиземы, межальвеолярных перегородок, лимфоидной ткани и сосудов в легких. Гистологические, гистохимические и морфометрические исследования проводились на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1) и Statistica 6.0.

Результаты: По данным микроскопического исследования на 7 сутки у животных контрольной группы (без лечения) развивался острый бронхит и альвеолит с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией, формированием макрофагальных гранул, гиперплазией бронхоассоциированной и периваскулярной лимфоидной ткани, развитием очаговой острой эмфиземы. На 14 сутки в стенках бронхов и межальвеолярных перегородках животных контрольной группы преобладала лимфогистиоцитарная инфильтрация, обнаруживались зрелые макрофагальные гранулемы и гигантоклеточные гранулемы инородных тел. В препаратах легких экспериментальной группы, получавшей С-АКС в течение 7 дней, микроскопическая картина характеризовалась отсутствием нейтрофильной инфильтрации в стенке бронхов и альвеол. Морфометрически определялась нормализация показателей относительных объемов просветов альвеол и межальвеолярных перегородок, уменьшение относительного объема бронхоассоциированной и периваскулярной лимфоидной ткани. В препаратах легких группы, получавшей С-АКС в течении 14 дней, просветы бронхов всех калибров содержали единичные десквамированные бронхиальные эпителиоциты. В подслизистом слое крупных и средних бронхов опреде-

лялись фиброзно-хрящевой или фиброзный слой из умеренно фуксинофильных коллагеновых волокон. Относительный объем просветов альвеол составлял  $43,14 \pm 1,89\%$ , что достоверно выше показателей контрольной группы. Удельная доля острой эмфиземы составила  $8,52 \pm 1,07\%$  достоверно ниже по сравнению с группой без лечения.

Вывод: Применение С-АКС на модели бронхоальвеолита снижало проявление воспалительно-пролиферативных процессов и дисциркуляторных расстройств в структурных компонентах легочной ткани, снижало выраженность альтеративных изменений и проявлений антигенной стимуляции с восстановлением морфологической структуры лимфоидной ткани.

## **ОЦІНКА ВПЛИВУ МЕДГЕРМУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ**

Тимчишин О.Л., Кресюн В.Й., Годован В.В.  
Одеський національний медичний університет, Одеса

Накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у тканинах і органах є свідченням грубих порушень окислювально-відновного стану організму при багатьох захворюваннях, в тому числі і при токсичних гепатитах. Це послужило підставою для дослідження впливу нової БАР – медгерму (купрум-оксіетилідендифосфонатогерманату) на стан перекисних процесів у щурів при експериментальному галактозаміновому гепатиті.

Робота виконана на 4-х групах щурів (по 6 тварин в кожній групі) лінії Вістар масою 180-200 г. I група – контрольна (інтактні). У тварин II-IV груп гострий токсичний гепатит викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення D-галактозаміну з розрахунку 400 мг/кг. Щури III і IV груп отримували профілактично-лікувальний курс відповідно – медгерм дозою 0,40 мг/кг та ессенціалє® Н дозою 5 мг/кг. Тваринам II групи лікування не призначалось.

Встановлено, що при профілактично-лікувальному введенні медгерму вміст ТБК-продуктів як у сироватці крові, так і у тканині печінки щурів III групи хоч і був підвищений, однак на 51,3 і 38,5 % менше, ніж у тварин II групи. Крім того, під дією медгерму зменшення рівню ТБК-реактантів як у сироватці крові, так і у тканині печінки щурів III групи здійснювалось значно швидше і наближалось до аналогічного показника тварин контрольної групи вже на 12-у і 14 добу відповідно. У щурів II групи відновлення вміст ТБК-продуктів як у сироватці крові, так і у тканині печінки відбувалось лише після 16-18-ї доби, а у тварин IV групи – на 14-й і 17 день.

Таким чином, при лікувально-профілактичному введенні медгерму щурам з токсичним галактозаміновим гепатитом відбувалось підвищення резистентності тварин до гепатотоксиканту, інгібування вільнорадикальних процесів, а також зменшення рівня кінцевих продуктів ліпідопероксидації. Це свідчить про перспективність подальшого дослідження його антирадикальних і антиоксидантних властивостей.

## УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЛАНЗАПІНУ В СУДОВО-ХІМІЧНОМУ АНАЛІЗІ

Труш Г.С.

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

Оланзапін є антипсихотичним лікарським засобом із широким спектром дії, зумовленим впливом на різні рецептори. Він поліпшує як негативні, так і позитивні симптоми у хворих на шизофренію з позитивною чи негативною симптоматикою. З приводу поширення цього захворювання, оланзапін широко використовується в медичній практиці. При прийомі даного лікарського засобу може проявитися ряд побічних ефектів, які при передозуваннях препарату призводять до смертельних отруєнь. Тому мета нашої роботи полягала у виборі оптимальних умов аналізу оланзапіну методом УФ-спектрофотометрії, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу.

Були зняті УФ-спектри оланзапіну в 96% етанолі, хлороформі, 0,1 М розчинах гідроксиду натрію та хлоридної кислоти. Розчин оланзапіну готували із концентрацією 10 мкг/мл у кожному із зазначених розчинників. Оптичну густину розчинів вимірювали в діапазоні довжин хвиль від 210 до 400 нм за допомогою спектрофотометра СФ-56 ( $l = 1$  см).

Отримані дані свідчать, що в етанольному та водних розчинах лугів та кислот УФ-спектр оланзапіну характеризується двома смугами поглинання. В 96 % етанолі та 0,1 М розчині гідроксиду натрію максимумами поглинання оланзапіну знаходяться при довжинах хвиль 223-225 нм та 268-270 нм. В 0,1 М розчині хлоридної кислоти смуги поглинання характеризуються максимумами при 231-232 нм та 275-276 нм. У хлороформовому розчині спостерігається лише одна смуга поглинання із максимумом при 272-273 нм.

При дослідженні витяжок, отриманих при ізолюванні оланзапіну фосфатним буферним розчином із гомогенізованих модельних зразків печінки (порції по 25 г) та крові (10 мл), очищених шляхом осадження білкових домішок електролітами та екстракції досліджуваної сполуки сумішшю гексану з дихлорметаном, взятих у об'ємному співвідношенні 1:2, УФ-спектри були ідентичні чистому препарату у всіх розчинниках.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТА КВЕРЦЕТИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Харченко О.М., Кононенко Н.Н.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) носит характер «неинфекционной эпидемии» и, по прогнозам экспертов ВОЗ, число больных диабетом во всем мире увеличится к 2025 г. до 380 млн человек. Течение СД осложняется развитием специфических микро- и макроангиопатий, что обуславливает около 80% случаев смертности больных диабетом и вызывает огромный научный и практический интерес к этой проблеме медицины.

Одним из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа считается окислительный стресс, развивающийся в результате накопления свободных радикалов, образующихся при аутоокислении глюкозы на фоне хронической гипергликемии. Последующее повреждение фосфолипидного слоя плазматических мембран  $\beta$ -клеток способствует прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреторных возможностей инсулярного аппарата за счет апоптоза  $\beta$ -клеток.

Следовательно, уменьшая выраженность окислительного стресса с помощью антиоксидантной терапии, теоретически можно не только замедлить прогрессирование инсулиновой недостаточности и диабетических сосудистых осложнений, но и снизить резистентность клеток к инсулину, способствуя тем самым лучшей компенсации углеводного обмена.

К природным антиоксидантам, перспективным в комплексной терапии СД относится флавоноид кверцетин, антиоксидантные свойства которого известны давно. В связи с этим в последние годы повысился интерес к кверцетину как возможному антидиабетическому средству. На сегодняшний день уже накоплен ряд данных, касающихся эффектов этого флавоноида при диабете. Антиоксидантное действие кверцетина в условиях экспериментального моделирования СД проявляется достоверным снижением уровня маркера процессов перекисного окисления липидов малонового диальдегида и нормализацией физиологической антиоксидантной защиты за счет усиления активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы в печени, а также непосредственно в ткани поджелудочной железы, что способствует повышению секреторных возможностей инсулярного аппарата. С антиоксидантными свойствами связаны антиишемическая, антигипоксанта, гипополипидемическая активности кверцетина, применение которого снижает риск макрососудистых осложнений СД.

Несомненный интерес представляет антигипергликемическое действие кверцетина, подтверждаемое данными литературы о подобной актив-

ности некоторых природных флавоноидов и результатами экспериментальных и клинических исследований в условиях СД 1 и 2 типов. Кверцетин в диапазоне доз 50 – 120 мг/кг нормализует уровень глюкозы и инсулина в плазме крови диабетических животных, достоверно снижает концентрацию гликозилированного гемоглобина, являющегося маркером развития осложнений СД 2 типа.

Также установлено, что кверцетин и его аналоги блокируют выработку апоптотических цитокинов, в том числе и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , который индуцирует апоптоз инсулинпродуцирующих клеток как при аутоиммунном диабете, так и при СД 2 типа. Результаты патоморфологических исследований подтверждают протекторную роль кверцетина по отношению к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы в условиях СД и окислительного стресса, направленную на сохранение целостности и архитектоники островков, торможение апоптоза.

В последние годы доказана взаимосвязь постпрандиальных гипергликемических пиков и осложнений СД 2 типа. Одним из терапевтических подходов снижения постпрандиальной гипергликемии является замедление всасывания углеводов в кишечнике. Среди фенольных соединений только кверцетин и катехины в эксперименте показали выраженную ингибирующую активность в отношении кишечных  $\alpha$ -глюкозидаз на уровне известного препарата акарбозы.

Таким образом, кверцетин наряду с антиоксидантным действием, обладает комплексом фармакологических свойств, в том числе, и антигипергликемическим, что позволяет считать его перспективным в плане создания нового антидиабетического средства.

## **ПРИМЕНЕНИЕ СТРЕЗАМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОРГАНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Хачатрян Л.Х., Манукян А.

Ереванский Государственный Медицинский Университет  
(кафедра терапии № 3), г. Ереван, Армения

Неврологические расстройства, проявляющиеся тревожным состоянием и нарушением адаптации – одна из ведущих медико-социальных проблем. Женщины болеют в 3-4 раза чаще, чем мужчины (послеродовая депрессия, предменструальный синдром, климактерический синдром). Часто продолжающиеся неврологические состояния приводят к развитию функциональных, а нередко и органических нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы.

Под нашим наблюдением находилась больная с периодически повторяющимися приступами пароксизмальной тахикардии, развившейся на фоне неврологического расстройства, связанного со стрессом. Больная, Албояджян Ангела Арутюновна, 31.12.1940 г. рождения, внезапно, после перенесенного стресса, отметила жалобы на выраженную общую слабость, плохое самочувствие, сильное сердцебиение, неприятные ощущения в области сердца, нервозность, раздражительность, чувство страха, тревоги, беспокойство, апатию, понижение активности, утрату работоспособности. Больная обратилась к невопатологу по месту жительства. Был назначен атаракс по 1 табл. - 1 раз перед сном, после применения которых приступы сердцебиений участились, неврологические жалобы выросли. Больная вновь обратилась в поликлинику по месту жительства, была осмотрена кардиологом, произведена ЭКГ, на которой зафиксирован приступ пароксизмальной тахикардии. Пульс – 160 ударов в 1 мин. АД – 140/90 мм рт.ст. Назначен финоптин 40 мг – 3 раза в день и новопассид по 1 табл. 2 раза в день. Однако, самочувствие пациентки продолжало ухудшаться. Больная 27.04.09. была направлена в терапевтическое отделение МЦ «Канакер-Зейтун» на стационарное обследование и лечение.

При поступлении объективно: конституция астеническая, положение в постели активное, кожные покровы бледные, периферических отеков нет. Рост – 150 см. Вес – 48 кг. COR – аускультативно работа ритмичная, учащена, тоны приглушены. Пульс – 120 ударов в 1 минуту. АД – 140/80 мм рт.ст. Pulm – аускультативно везикулярное дыхание, несколько ослабленное над нижними долями обоих лёгких. ЖКТ – живот при пальпации мягкий, не напряжённый. Пальпируется край печени. Селезёнка не увеличена. Симптом Пастернацкого (–) с обеих сторон.



ЭКГ: Синусовая тахикардия 120 ударов в 1 минуту. Ритм прерывается единичными экстрасистолами. Нормальное положение сердца. Гипертрофия миокарда левого желудочка с перегрузкой. Явления гипоксемии. Диффузные нарушения питания миокарда.  $R - R - 0,52$ ;  $R2 > R1 > R3$ ;  $RQ - 0,14$ ;  $OU - 0,08$ .

ЭхоКГ: Заключение – сократительная функция миокарда левого желудочка несколько снижена за счет рестрикции (мелкоочаговый диффузный фиброз миокарда). Нарушений локальной сократимости не выявлено. Дилатации камер, значительной клапанной патологии не выявлено. Краевой фибросклероз створок.

Общий анализ крови:  $Hb - 122,0$ ; эритроц. – 3,7; цветн. пок. -0,98; тромбоц. – 263,0; лейкоц. – 5,4; врем. кроветв. -3мин; сегм. – 53%; лимфоц – 42%; моноц – 5%; СОЭ – 19.

Общий анализ мочи: Удельн. вес – 1020; белок – нет, эпителий. плоск. – единичн; лейкоц. – 8-10; эритроц. неизм. – 2-3; цилиндр. – нет; соли оксалаты – в больш. колич.

Биохимический анализ крови: Общий белок – 8,06; билирубин общий – 15,0; билирубин прямой – 4,5; билирубин не прямой – 10,5; глюкоза – 4,1; креатинин – 67,8.

Коагулограмма: Протромбиновое время – 12,8»; АРТТ – 31»; INR – 1,1; Фибр А – 421.

Р – исследование органов грудной клетки: Лёгкие в пределах возрастной нормы. Сердце – положение косое, левый желудочек несколько гипертрофирован, пульсации учащённые.

На основании анамнестических данных, клинического, а также объективного и субъективного обследования у больной установлен диагноз: ИБС. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной тахикардии. НК Ф.кл.2-3 (НУНА 2-3). Нейро – циркуляторная дистония. Сердечная форма.

Больной назначена в/в инфузия поляризующей смеси: глюкоза 5% – 100,0 + панангин 10,0 + инсулин актропид 4 Ед внутривенно капельно медленно; предуктал MR по 1 табл. – 2 раза в день; кордарон 200 мг – 3 раза в день; кардиоаспирин 100 мг – 1 раз в день. В результате проводимого лечения у больной наблюдалось некоторое уменьшение частоты сердечных сокращений до 120 ударов в 1'. ЭКГ от 05.05.09. показало: синусовую тахикардию 120 ударов в 1'. Нормальное положение сердца. Общую положительную динамику на ЭКГ. Однако тахикардия сохранялась, общее самочувствие оставалось прежним. Больная продолжала жаловаться на периодически возникающие кратковременные приступы сердцебиений, больше по утрам, сохранялось чувство страха, беспокойство, тревога, апатия, понижение двигательной активности.

На 9-й день от начала лечения больной был назначен стрезам по 1 табл. – 3 раза в день. Уже на 4-5-й день после назначения стрезама у

больной отмечалось выраженное улучшение общего самочувствия, повышение активности, нормализация пульса, уменьшение чувства страха и беспокойства. На 10-й день после назначения стрезама описанные неврологические расстройства практически не наблюдались, приступов сердцебиения не было. Контрольная ЭКГ показала нормализацию частоты сердечных сокращений, диффузное улучшение питания миокарда. Больная была выписана из стационара. На 15-й день после назначения стрезама у больной наблюдалось полное восстановление работоспособности. Проводимое в течение последующих 7-ми месяцев динамическое наблюдение состояния больной повторных ухудшений самочувствия и восстановления жалоб, а также нарушений объективного и лабораторных исследований не выявило.

Неврологические расстройства, как одна из причин развития органических нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, занимает широкое место в работе современной практикующей медицины. При лечении органических нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы необходимо помнить о огромной роли нервной системы, лежащей в основе регуляции нормальной деятельности организма человека. Лечение этих больных нередко требует повышенного внимания лечащих врачей и совместных усилий кардиологической и неврологической служб.

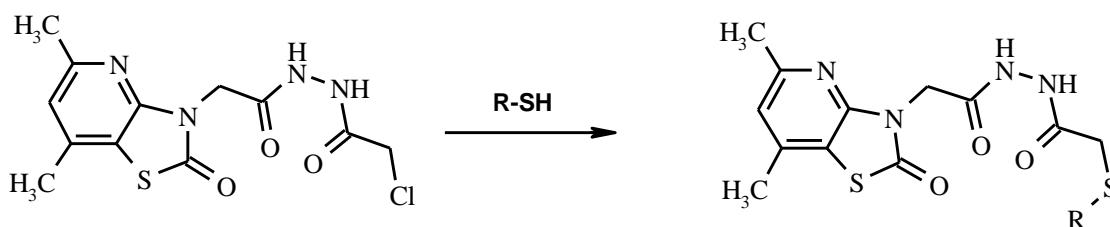
# СИНТЕЗ НОВИХ ГЕТЕРИЛСУЛЬФАНІЛ-N-[2-(5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-3-ІЛ)-АЦЕТИЛ]-ГІДРАЗИДІВ АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ, ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

П'ятичленні гетероцикли анельовані з піридиновим циклом є об'єктом інтенсивного дослідження, оскільки багато представників цього класу сполук мають біологічну активність. Тіазоло[4,5-*b*]піридини, належать до групи так званих «привілейованих структур», тому за рахунок можливої функціоналізації є перспективними «структурними блоками» в комбінаторному синтезі «лікоподібних молекул».

Для реалізації синтетичної частини роботи вихідною речовиною обрано 2-хлор-N-[2-5,7-диметил-2-оксо-тіазоло-[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид-ацетатної кислоти (**1**), який виявився зручною вихідною речовиною для переходу до гетерилсульфаніл-N-[2-5,7-диметил-2-оксо-тіазоло-[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразидів-ацетатної кислоти. З цією метою у реакцію вводились сполука **1** і відповідні гетероциклічні тіоли. Дослідами встановлено, що оптимальний вихід цільових продуктів забезпечується шляхом 30-ти хвилинного кип'ятіння еквімолярних кількостей вихідних речовин у середовищі б/в етанолу. Вплив каталізаторів помітно не відбивається на реакції: конденсація відбувається з однаковою ефективністю як у їх присутності, так і у їх відсутності, тобто в спиртовому середовищі.



Структуру синтезованих речовин підтверджено даними кількісного елементного аналізу та спектроскопії ПМР.

Синтезовані гетерилсульфаніл-N-[2-5,7-диметил-2-оксо-тіазоло-[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиди-ацетатної кислоти білі кристалічні речовини, розчинні у ДМФА, ДМСО, розчинах лугів; нерозчинні у воді та інших органічних розчинниках.

Отримані сполуки передані для скринінгу антиексудативної, антимікробної, протипухлинної та антиоксидантної активності.



## СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7- $\beta$ -ГІДРОКСИ- $\gamma$ -(*o*-ХЛОРОФЕНОКСИ)- ПРОПІЛКСАНТИНІЛ-8-АМІНОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Черчесова О.Ю., Романенко М.І., Милова А.О., Макоїд О.Б.,  
Самура Б.А., Корнієнко В.І., Кривуша О.О.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Раніше нами було встановлено, що похідні 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*n*-хлорофеноксипропілксантину виявляють антиоксидантну, антигіпоксичну, знеболюючу, протизапальну та діуретичну дії.

Продовжуючи синтетичні дослідження з пошуку біоактивних сполук зазначеної дії нами отриманий ряд нових похідних 3-метилксантину та теofilіну, які містять у положенні 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*o*-хлорофенокси-пропільний замісник, а в положенні 8 залишок аміноалканової кислоти (Глі,  $\alpha$ -Ала,  $\beta$ -Ала, ГАМК). Вихідні сполуки були синтезовані взаємодією 8-бромоксантинів із *o*-хлорофеноксиметилоксираном в *n*-пропанолі в присутності N,N-диметилбензиламіну.

Нагріванням 8-бромо-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -*o*-хлорофеноксипропілксантинів з амінокислотами в присутності лугу одержані відповідні ксантиніл-8-аміноалканові кислоти, реакцію яких із первинними та вторинними амінами аліфатичного та гетероциклічного ряду отримані їх солі, а реакцією естерифікації синтезовані метилові, етилові, *n*- та *i*-пропілові естери. Реакцію метилових естерів із гідразину гідратом синтезовані відповідні гідразиди, які легко реагують з карбонільними сполуками з утворенням відповідних гідразонів.

Будова отриманих речовин доведена за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

За допомогою програми PASS, яка прогнозує види біологічної активності за структурною формулою сполуки, ми провели віртуальний скринінг отриманих речовин, який показав, що більшість похідних 8-*N*-піперазиноксантинів повинні виявляти виразну діуретичну, гіполіпідемічну та інші види активності.

За результатами практичного дослідження встановлено, що більшість синтезованих сполук виявляють діуретичну та гіполіпідемічну дії, а деякі з них значно перевищують активність еталонів порівняння.

Дослідження в даній області тривають.

## **РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ НЕИССЛЕДОВАННОЙ ДИСПЕПСИИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА**

Чухриенко Н.Д., Василевская И.В.  
ГУ «ДМА МЗ Украины», кафедра семейной медицины ФПО,  
г. Днепропетровск

В развитых странах у специалистов общей практики диспепсия входит в пятерку наиболее распространенных первичных диагнозов и служит причиной 4–10% визитов. В Украине распространенность диспепсии достигает 30-40 %, что определяет значительные расходы здравоохранения по обследованию и лечению этой группы пациентов.

Под диспепсией понимают боль или ощущение дискомфорта в эпигастриальной области по срединной линии живота. Согласно приказа МЗ Украины № 646 (05.10.2011) диспепсия входит в объем медицинских компетенций для диагностики и самостоятельного лечения врачом общей практики. Обеспечение маршрута пациента для выяснения причины диспепсии – трудоемкая практика семейного врача.

В 33-40% всех случаев диспепсия обусловлена патологией органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и 12-ти ПК, ГЭРБ, заболевания билиарного тракта и панкреатит), эндокринными заболеваниями, ИБС, заболеваниями соединительной ткани, нарушениями водно-электролитного баланса, а также приемом ирритативных медикаментов (НПВС, антибиотики, теофиллин, препараты калия, железа), употреблением алкоголя, беременностью.

Функциональная диспепсия (ФД) составляет 60-67% всех случаев.

Верификация причины диспепсии осуществляется в соответствии с действующими стандартами диагностики в Украине «УКП ПМД ДИСПЕПСІЯ 03.08.2012 № 600» и требует определенного времени на выполнение биохимических анализов крови, ФЭГДС, рН-мониторирования, Ro – обследования ЖКТ, определения НР-статуса, УЗИ ОБП и пр. До уточнения же диагноза диспепсия терминологически определяется как не исследованная. Период уточнения диагноза занимает до 10-14 дней и характеризуется полипрагмазией.

Поскольку в структуре не исследованной диспепсии преобладает функциональная диспепсия, то мы ведение таких больных начинаем по алгоритму диагностики и лечения, рекомендованному врачам общей практики (семейным врачам) на консультативном совете по вопросам ФД (Чанг-Май, Таиланд, 2010). При хронической диспепсии прежде всего необходимо исключить «тревожные симптомы», а затем с учетом преобладающей клинической картины «постпрандиального дистресс-синдрома»

(ППДС) или «эпигастральной боли» (ЭБ) назначить терапию, состоящую из прокинетиков, препаратов оказывающих кислотную супрессию (ИПП) или их комбинацию, причем при ППДС целесообразно начинать с прокинетиков, а при ЭБ с ИПП.

При этом эффект лечения диспепсии во многом зависит от правильного выбора прокинетика, повышающего тонус нижнего сфинктера пищевода, усиливающего перистальтику пищевода, улучшающего пищеводный клиренс, восстанавливающего активную перистальтику желудка и улучшающего антродуоденальную координацию.

Мы оценили действие зарегистрированного в Украине препарата Брюлиум лингватабс (Брюфармэкспорт, Бельгия), в котором действующее вещество домперидон представлено в удобной форме выпуска – таблетки, диспергирующиеся в ротовой полости, что позволяет быстро (максимальная концентрация домперидона в плазме крови достигается приблизительно через 30–60 мин.) и эффективно справиться с проявлениями диспепсии.

При применении Брюлиум лингватабс у 35 больных (21 мужчины и 14 женщин, средний возраст которых составил  $40,6 \pm 3,7$  лет) боль (уровень оценивался по шкале ВАШ) и ощущение дискомфорта в эпигастральной области по срединной линии живота у большинства больных прекращались на 1–3-й день лечения, в зависимости от тяжести состояния больного. Проведенное исследование подтверждает эффективность препарата Брюлиум лингватабс при диспепсическом синдроме.

Этот препарат хорошо переносится, имеет удачное фармакоэкономическое соотношение, оригинальную форму таблеток, диспергирующихся в ротовой полости, что повышает комплайнс.

Таким образом, Брюлиум лингватабс имеет все основания для доверия и признания со стороны отечественных специалистов.

## **АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ДЕЯКИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ В УКРАЇНІ**

Шевченко Т.Л.\*, Кашуба О.В.\*, Матвеева О.В.\*\*\*, Ілляш М.Г.\*,  
Бази́ка О.Є.\*, Деяк С.І.\*, Логвіна І.О.\*\*\*, Яйченя В.П.\*\*

\*ДУ «Національний науковий центр» Інститут кардіології імені академіка  
М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

\*\*Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»,  
Київ

За період 2011-2012 рр. були встановлені шляхом моніторингу методом спонтанних повідомлень лікарів (карта-повідомлення про ПР чи відсутність ефективності ВЕ ЛЗ (форма 137/о), затверджена Наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898), особливості проявів ПР в Україні та в її регіонах таких широко застосовуваних в медичній практиці НПЗЛЗ, як анальгетики-антипіретики: ацетилсаліцилова кислота (АСК), ацетамінофен (А), метамізол (М) та ібупрофен (ІБ).

Проведений аналіз випадків ПР, що сталися при медичному застосуванні АСК, А, М, ІБ, що мали місце в кожній з областей України, а також в Автономній Республіці Крим та містах Києві та Севастополі. Найбільша кількість повідомлень про ПР, що виникли при медичному застосуванні АСК, ІБ, М, А, надійшла з АР Крим, Вінницької, Харківської областей та м. Київ з Київською обл. (13,2; 10,2; 9,6 та 9,6% відповідно).

Усього за період 2011-2012 рр. методом спонтанних повідомлень було отримано повідомлень про ПР, що виникли при медичному застосуванні М – (100 та 96 відповідно) випадки, ІБ – (193 та 234 відповідно) випадків, А – (62 та 91 відповідно) випадків та АСК – (29 та 35 відповідно) випадки.

При медичному застосуванні АСК, М, А, ІБ виникали передбачені ПР. Співвідношення серйозних ПР до несерйозних ПР склало 1: 2,7. Найбільш вразливою щодо виникнення ПР виявилася імунна система, ШКТ, ЦНС, система кровотворення, розлади з боку інших органів та систем виникали значно рідше.

Групою ризику серед дорослих щодо виникнення ПР при медичному застосуванні АСК, А, М, ІБ є жінки та чоловіки 46-60 років та діти віком 28 днів – 23 місяці та 2-11 років.



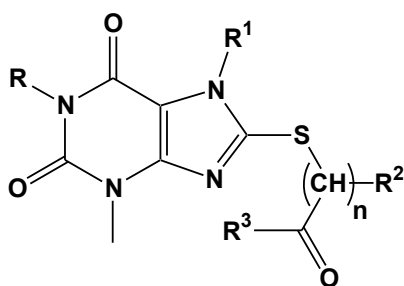
## ПОШУК БІОАКТИВНИХ СПОЛУК В РЯДІ ПОХІДНИХ КСАНТИНІЛ-8-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Юрченко Д.М., Александрова К.В., Романенко М.І.,  
Самура Б.А., Кривуша О.О., Таран А.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Відомо, що похідні ксантину, які містять в якості замісників у положеннях 1, 7 та 8 карбоксилалькільні групи виявляють гіполіпідемічну, проти-запальну, гіпотензивну, діуретичну та ін. біологічні дії.

З метою пошуку нових біоактивних сполук серед карбоксилалькілксантинів нами був синтезований ряд ксантиніл-8-тіоалканових кислот та їх похідних загальної формули:



$R = R^2 = H, CH_3$

$R^1 = H, \text{alkyl}; n = 1, 2; R^3 = OH, OR,$   
 $NH_2, NHR, NHNH_2, NHNCH-Arly$

Вказані кислоти отримували карбоксилалькілюванням відповідних 8-тіоксантинів або взаємодією 8-бромоксантинів із натрій тіогліколятом. Етерифікацією кислот нижчими спиртами синтезовані їх естери, взаємодією яких з первинними амінами чи гідразином одержані відповідні амідни та гідразиди. Реакцією гідразидів із ароматичними альдегідами був синтезований широкий ряд бензиліденгідразидів ксантиніл-8-тіоалканових кислот.

Структура всіх синтезованих сполук доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії), а індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Проводилось вивчення біологічної дії синтезованих сполук: антигіпоксичної, антиоксидантної, діуретичної та гіпотензивної активностей. Антигіпоксична дія вивчалась на моделі гострої нормобаричної гіпоксії. Антиоксидантна активність оцінювалась за допомогою трьох методик: спектрофотометричне визначення концентрації супероксидрадикала, малонового діальдегіду та окислених амінокислотних залишків – АФГ та КФГ.

Діуретична дія вивчалась за методом Берхіна Є.Б. на щурах лінії Вістар обох статей. Експерименти по визначенню гіпотензивної дії проводили на кішках масою 2,0 – 2,5 кг. Артеріальний тиск реєстрували на загальній сонній артерії. Виявилось, що майже всі синтезовані речовини володіють зазначеними видами активностей, деякі перевищують еталони порівняння.

# **ГІПОТИРЕОЗ У ЩУРІВ, ІНДУКВАНІЙ ВВЕДЕННЯМ ПЕРХЛОРАТУ НАТРІЮ, ЯК МОДЕЛЬ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ТИРЕОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Яковлєва Л.В., Бабенко Д.М.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ, м. Харків

Моделювання гіпотиреозу є необхідною умовою для вивчення тиреотропних лікарських засобів. Найчастіше для відтворення гіпотиреозу у тварин використовують препарати з тиреостатичною дією, але враховуючи механізм дії більшості таких препаратів, їх використання для моделювання з метою досліджень препаратів йоду не завжди коректне. Тому використання тиреостатичних засобів з альтернативним механізмом дії, таких як перхлорат натрію, стає актуальною задачею.

Метою даної роботи стало вивчення моделі гіпотиреозу, індукованого введенням перхлорату натрію у щурів.

В експерименті використовували безпородних лінійних щурів самців віком 3-3,5 місяці. Тварин розділили на групу інтактного контролю та групу тварин, у яких моделювали гіпотиреоз: щурам давали 1% розчин перхлорату натрію замість питної води протягом 20 днів. Широко відомо, що класичними ознаками гіпотиреозу є стійке збільшення щитоподібної залози та підвищення рівня деяких показників ліпідного обміну, тому ми визначали рівень загальних ліпідів і тригліцеридів в сироватці крові та масовий коефіцієнт (МК) щитоподібної залози у щурів. Отримані результати свідчать, що МК щитоподібної залози щурів з модельованим гіпотиреозом збільшується майже в 3 рази у порівнянні з групою інтактного контролю. За результатами біохімічного аналізу рівень загальних ліпідів та тригліцеридів у тварин з модельованим гіпотиреозом зростав більше, ніж в 2 рази у порівнянні з інтактним контролем.

За результатами даної роботи виявлено, що використання 1% розчину перхлорату натрію замість питної води протягом 20 днів викликає класичні ознаки гіпотиреозу у щурів.

На підставі вищенаведених даних зроблено висновок про те, що натрію перхлорат можна використовувати як тиреостатичний засіб для моделювання гіпотиреозу у щурів.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ГРАНУЛ З АРГІНІНОМ ТА ПЕРГОЮ

Яковлєва Л.В., Ковальова Є.О.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ, м. Харків

В останні десятиріччя спостерігається глобальне зниження репродуктивної функції у чоловіків, що супроводжується зменшенням здатності до зачаття. Основним проявом цього є порушення сперматогенезу та функціонального стану сперматозоїдів в наслідок різноманітних патофізіологічних причин.

Об'єктом дослідження були гранули з аргініном та пергою розроблені на кафедрі аптечної технології лікарських засобів ім. проф. Д.П. Сала НФаУ під керівництвом д.фарм.н., професора О.І. Тихонова зі складом діючих речовин на 2,5 г гранул (орієнтовна доза для використання у клініці): аргінін – 0,500 г, перга – 0,250 г.

Метою роботи було вивчення ефективності застосування гранул з аргініном та пергою у різних дозах 250, 500 та 1000 мг/кг у профілактично-лікувальному режимі, встановлення оптимальної дози та співставлення ефективності з препаратом порівняння таблетками «Спеман» на тлі експериментального ураження сім'яників доксорубіцином. В останнє десятиріччя велика увага приділяється окиснювальному стресу як фактору, що викликає зниження життєздатності сперматозоїдів. Основним механізмом тестикулярної токсичності доксорубіцину є утворення токсичних активних форм кисню та відтворення оксидативного стресу у тканинах статевих органів.

Результати проведеного дослідження свідчать про позитивний вплив як дослідного препарату, так і препарату порівняння. В групах, що отримували лікування, реєстрували нормалізацію функціонального стану сперматозоїдів, масових коефіцієнтів статевих органів до рівня інтактного контролю. Застосування гранул з аргініном та пергою та таблеток «Спеман» сприяло нормалізації балансу системи ПОЛ/АОС. Порівняння ефективності досліджуваного препарату на різних рівнях доз дозволило встановити оптимальну ефективну дозу, яка склала – 500 мг/кг за лікарською формою.

Отже, препарат гранули з аргініном та пергою є ефективним засобом для інтенсифікації сперматогенезу, покращення якості сперми, позитивно впливає на трофіку та функціональний стан органів статевої системи та не поступається препарату порівняння.

## **ВПЛИВ ЕЛГАЦИНУ НА СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ**

Яковлєва Л.В., Кошова О.Ю.

Центральна науково-дослідна лабораторія, НФаУ, м. Харків

На сьогодні демографічна ситуація в Україні характеризується прискореним темпом постаріння населення. У зв'язку з цим, дослідження механізмів старіння з метою пошуку геропротекторів, що здатні продовжувати життя та сповільнювати вікові зміни в органах та системах, є актуальним напрямком сучасної медицини.

Метою роботи стало вивчення геропротекторної дії поліфенольного препарату, таблеток елгацину, на функціональні зміни вуглеводного обміну у щурів в динаміці старіння.

Досліди проведені на білих безпородних щурах самцях. Елгацин вводили щурам у віці 6, 12, 18 і 24 місяці протягом 28 днів в дозі 12 мг/кг. Одразу по закінченні введення та через 1 і 2 місяця після дії препарату проводили тестування стану вуглеводного обміну за рівнем базальної глікемії та за допомогою внутрішньоочередовинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) і коефіцієнту чутливості до дії інсуліну (КЧІ).

Встановлено, що у інтактних 7-27-місячних щурів базальна глікемія не змінюється з віком. Проте, проведений комплекс досліджень виявив у інтактних тварин суттєве порушення толерантності до глюкози та зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Зазначені зміни спостерігаються вже у 8-місячному віці та продовжують поступово прогресувати. Поступове підвищення КЧІ є непрямым свідченням розвитку компенсаторної гіперінсулінемії через зниження чутливості до глюкози периферичних тканин, направленою на підтримку нормального базального рівня глюкози.

У той же час під дією елгацину у тварин виявлено достовірно менші зміни вуглеводного обміну. Незважаючи на те, що динаміка вивчених показників у цих групах була аналогічною динаміці показників інтактних тварин, достовірні зміни значень, як АUC так і КЧІ, зафіксовані на місяць пізніше – з 9-місячного віку, що свідчить про гальмівні властивості елгацину щодо розвитку порушень вуглеводного обміну у щурів. Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що введення таблеток елгацину уповільнює розвиток вікових порушень вуглеводного обміну інтактних щурів, що свідчить про його геропротекторні властивості.

## **ВИВЧЕННЯ ІМУНОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**

Яковлєва Л.В., Кошова О.Ю., Ярних Т.Г., Рухмакова О.А.

Центральна науково-дослідна лабораторія,  
каф. технології ліків, НФаУ, м. Харків

Незважаючи на досить широкий спектр імуномодуляторів, перелік засобів для корекції імунного статусу дітей, дуже обмежений. У зв'язку з цим, створення імуномодуючих препаратів для дітей є актуальною проблемою. У цьому аспекті інтерес викликають препарати рослинного походження, які відрізняються від синтетичних біологічною спорідненістю до тканин організму, більш м'якою та природною дією. Найбільш зручною лікарською формою для застосування в педіатрії є ректальні супозиторії.

Метою даної роботи стало вивчення імуотропних властивостей супозиторіїв з густим екстрактом солодкового кореня (ГЕСК) та ефірними оліями ромашки і чайного дерева. Досліди проведені на білих статевонезрілих щурах віком 1 місяць, масою 60-80 г з нормальним імунним статусом. Супозиторії тваринам вводили протягом 2 тижнів ректально у дозах 30 і 50 мг/кг. Імунізацію тварин проводили еритроцитами барана (ЕБ) загальноприйнятими методами. Визначали характер впливу супозиторіїв з ГЕСК на гуморальну ланку імунітету тварин.

Встановлено, що під дією засобу підвищуються кількість антитілоутворюючих клітин (АУК) у селезінці та титри гемаглютинінів (ГА) і гемолізінів (ГЛ) у сироватці крові щурів. Причому, зі збільшенням дози відбувається підвищення ефекту, що свідчить про дозозалежний характер дії засобу. За спроможністю підвищувати кількість АУК супозиторії з ГЕСК достовірно переважають препарат порівняння настоянку ехінацеї, введення якого також викликає достовірне підвищення кількості АУК та титрів ГА і ГЛ.

Отже, супозиторії з ГЕСК при ректальному введенні виявляють імуностимулюючу дію щодо гуморальної ланки імунітету.

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ**

Яковлева Л.В., Чорна Н.С.

Національний фармацевтичний університет,  
Центральна науково-дослідна лабораторія, м. Харків

При дослідженні майбутніх лікарських засобів одне з ключових місць займає вивчення комплексу їхніх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їх токсичності та безпечності. Одним з таких параметрів є гостра токсичність.

Об'єкт дослідження – густий екстракт з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ), розроблений в НФаУ під керівництвом професора В.С. Кисличенко, є, завдяки високому вмісту біологічно активних речовин, перспективним для створення лікарських засобів. В наших дослідженнях він вивчається як нефропротектор.

Метою даного експерименту було дослідження виживання тварин при введенні максимально допустимої кількості дослідної речовини, маси тварин, масового коефіцієнта внутрішніх органів та реєстрації клінічних симптомів передозування ГЕЛББ.

Встановлено, що внутрішньошлункове введення щурам самцям ГЕЛББ в дозі 5000 мг/кг не спричиняє загибелі тварин. Протягом 14-ти днів спостереження за тваринами токсичної дії, спричиненої введенням дослідної речовини, не помітили. Вовняний покрив тварин був чистий та гладкий, рухова активність в нормі, протягом експерименту щури з'їдали добову норму кормів. Маса тварин, на рівні з масою щурів контрольної групи, на 3, 7 і 14-ий дні експерименту планомірно зростала. На 15-ий день дослідження тварин виводили з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом. При макроскопічному огляді внутрішніх органів патології не виявили. Визначення масового коефіцієнту органів показало, що передозування ГЕЛББ не вплинуло на пропорційне співвідношення внутрішніх органів, таких як печінка, нирки, легені, серце, селезінка, тимус, наднирники та сім'яники, що свідчить про відсутність токсичного впливу ГЕЛББ на організм тварин за досліджуваними показниками.

Отже, отримані результати дослідження гострої токсичності ГЕЛББ дозволяють дійти висновку, що потенційний лікарський засіб є нетоксичною сполукою при внутрішньо шлунковому введенні щурам в дозі 5000 мг/кг.

## Частина II

### СТАТТІ

#### ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ РОДИОЛЫ ЧЕТЫРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЕЁ СОСТАВЕ

Аблатаева З.Б., Мухамбиталиева М.Э., Садыкова А.А.,  
Омарова Р.А., Бевз Н.Ю., Краснов Е.А.

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,  
г Алматы, Республика Казахстан,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

В последние годы все большее применение в медицинской практике находят препараты растительного происхождения. Природа Казахстана многолика и неповторима. На обширной территории республики встречается немало очень ценных для науки и практики массивов растительного сырья – своеобразных «кладовых живой природы». Каждый из них индивидуален и выделяется особым, лишь ему присущим качеством. В Казахстане все большее распространение среди населения получают биологические активные вещества, выделенные из лекарственных растений. Природные соединения обладают рядом неоспоримых преимуществ перед синтетическими лекарственными препаратами, так как они имеют намного меньшую токсичность, большую эффективность при терапии различных заболеваний и обладают широким спектром биологического действия на организм человека.

Особый интерес в плане изучения лекарственных растений вызывает родиола четырехраздельная (красная щетка), которая встречается в Казахстане



(Южный Алтай), Пакистане, Китае, Монголии и России. Растет красная щетка на скалах, каменистых осыпях, в каменистой мохово-лишайниковой тундре. Иногда встречается в зарослях кедрового стланика и на альпийских лугах. В основном, растет редкими группами, но иногда и весьма обильно (Восточные Саяны).

В родиоле четырехраздельной содержатся: до 4% дубильных веществ пирогалловой группы, антрагликозиды, эфирное масло, органические кислоты, сахара, белки, жиры, воски, стерины, третичные спирты, фенолы, гликозиды (тирозол, салидрозид (родиолозид), трицетин), флавоноиды, а также микроэлементы – марга-



нец, цинк, хром, кобальт, медь, никель, серебро, молибден, благодаря этому родиола четырехраздельная обладает широким спектром действия [1].

В лекарственных целях в народной медицине используют корневища родиолы четырехраздельной (см. фотографию), которые заготавливают с конца цветения растения до середины сентября [2].

В народной медицине красную щетку применяют для лечения гинекологических (мастопатии, миомы, бесплодии), урологических (аденомы предстательной железы, простатита, олигоспермии, мужского бесплодия) и эндокринных заболеваний (зоб, заболевания надпочечников). В основном применяется данное сырье в виде отваров и настоек.

Широкое применение родиолы четырехраздельной в народной медицине представляет большой интерес в плане более подробного изучения биологически активных веществ в её составе и разработки новых препаратов на её основе.



Целью исследований, представленных в данной работе, явилось приготовление водных и спиртовых экстрактов из корневищ родиолы четырехраздельной и их первичная стандартизация.

#### **Материалы и методы исследования.**

Объектом исследования служили корневища родиолы четырехраздельной, измельченные до размера 0,5 см. Куски корневищ темно-коричневого цвета, со слабым своеобразным запахом. Для приготовления экстрактов использовали методы экстрагирования и очистки извлечений.

#### **Результаты и их обсуждение**

*Приготовление экстрактов.* Для изучения основных биологически активных веществ в корневищах готовили водное и спиртовое извлечения. При этом для получения спиртовых извлечений использовали 30 %, 50 %, 70 % этиловый спирт, который получали путем смешения исходного 95 % спирта с водой согласно требованиям фармакопеи [3]. Для получения экстрактов брали по 10 г измельченного растительного сырья помещали в колбы и добавляли по 100 мл 30%, 50%, 70% этилового спирта соответственно. Содержимое колб тщательно перемешивали, плотно закрывали пробками и оставляли в темном месте на 5 дней. Затем в каждую колбу прибавляли еще по 5 г анализируемых корневищ и добавляли по 50 мл растворителя, все снова тщательно перемешивали и оставляли в темном месте еще на 5 дней (см. фотографию).

Водное извлечение готовили следующим образом: 10 г измельченных корневищ помещали в термостойкую колбу объемом 500 мл, заливали 345 мл воды очищенной с учетом коэффициента водопоглощения при комнатной температуре [4]. Горячую воду прибавлять не рекомендуется во избежание коагуляции белка и клейстеризации крахмала. Водное извлечение настаивали в течение 30 мин на водяной бане при температуре 55°C при постоянном перемешивании.



вании. Затем 10 мин настаивали при комнатной температуре и процеживали через двойной слой марли. Водные экстракты хранили в холодильнике в течение 24 часов.



*Первичная качественная оценка экстрактов.* По внешнему виду и спиртовые и водное извлечения представляют собой жидкости, окрашенные в темно-бордовый цвет. Более выраженную окраску имеет спиртовое извлечение, полученное при использовании в качестве экстрагента 70% спирта.

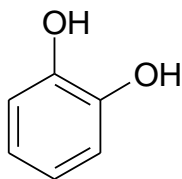
Для проведения первичной качественной оценки биологически активных веществ использовали фармакопейные реакции на антоцианы, дубильные вещества и флавоноиды.

Для определения *антоцианов* использовали следующие качественные реакции: при прибавлении к 0,5 мл извлечения 0,5 мл 10% раствора ацетата свинца наблюдалось образование синего аморфного осадка. В качестве второй реакции использовали реакцию с 0,5 мл 10 % раствора гидроксида натрия: в результате её проведения появилось окрашивание темного оливково-зеленого цвета (см. фотографию) [5]. Параллельно проводили контрольные опыты.

*Дубильные вещества* в экстрактах определяли реакцией с раствором железа (III) аммония сульфата. Образовавшаяся сине-зеленая окраска ка-



чественно свидетельствовала о присутствии в анализируемом сырье дубильных веществ пирокатехиновой группы:



Пирокатехин

Для подтверждения наличия в экстрактах на основе корневищ родиолы четырехраздельной *флавоноидов* проводили цианидиновую пробу. Суть её заключалась в том, что 2 мл спиртового (или водного) извлечения помещали в пробирку, прибавляли 3 капли кислоты концентрированной хлороводородной, 0,03-0,05 г цинковой пыли и нагревали на водяной бане до кипения. Жидкость окрашивалась в красный или ярко-розовый цвет. Во вторую пробирку добавляли 2 мл анализируемого спиртового извлечения. Окраска в первой пробирке по интенсивности была более выражена и превышала окраску в контрольной пробирке. Это позволило предположить наличие веществ флавоноидной природы [5].

#### Выводы

Таким образом, были приготовлены спиртовые и водное извлечения биологически активных веществ из корневищ родиолы четырехраздельной. Первичная качественная оценка экстрактов позволила определить в анализируемом растительном сырье наличие дубильных веществ, антоцианов и флавоноидов. Задачей наших дальнейших исследований является полная стандартизация корневищ родиолы четырехраздельной, а также более точное установление структуры и характера обнаруженных биологически активных веществ и их количественная оценка.

#### Литература

1. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. – М.: Медицина, 1991. – 411 с.
2. [http://entrav.ucoz.ru/publ/t/write/krasnaja\\_shhetka\\_rhodiola\\_quadrifida/3-1-0-9](http://entrav.ucoz.ru/publ/t/write/krasnaja_shhetka_rhodiola_quadrifida/3-1-0-9)
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. – Т.1. – 592 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 – е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 – е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.

# ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПОЖИЛЫХ

Алпысбаева Г. И.  
ОКДЦ

Согласно классификации ВОЗ группу пожилых составляют лица 60–74 лет.

В настоящее время остается малоизученной проблема поражений печени и билиарной системы у лиц пожилого возраста.

Известно, что печень относительно медленно стареющий орган, для которого не характерно развитие специфических возрастных болезней. Однако замедление метаболических процессов и функционирования алкогольдегидрогеназной системы, наличие циклических сдвигов гормональной активности, снижение белкового, углеводного и липидного обмена, а также уменьшение размеров и кровотока приводят к морфологическим и функциональным изменениям печени человека начиная с 50 лет. Наряду с этим снижение физической активности, несбалансированный характер питания, злоупотребление алкоголем, ожирение, сахарный диабет, прием большого количества лекарственных препаратов, хроническая сердечная недостаточность способствуют развитию патологии гепатобилиарной системы.

Среди невирусных заболеваний печени у лиц пожилого возраста следует выделить жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит и в его исходе цирроз печени, а также лекарственные и алкогольные поражения печени. К факторам риска, приводящим к развитию стеатоза печени, относят хроническую алкогольную интоксикацию, сахарный диабет, ожирение, алиментарную белковую недостаточность, строгое вегетарианство, систематическое употребление некоторых лекарственных препаратов (некоторые антибиотики, гормональные средства, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), токсические вещества и генетическую предрасположенность. Тщательный сбор анамнеза у больных пожилого и старческого возраста позволяет установить наличие, как правило, нескольких возможных причин развития жировой инфильтрации.

С одной стороны, стеатоз является результатом избыточного поступления в печень свободных жирных кислот, снижения скорости окисления в митохондриях печеночных клеток, повышенного образования и абсорбции их энтероцитами, а с другой поражением печени, что нарушает синтез липопротеидов. При сочетании жировой и лимфоидноклеточной инфильтрации или некрозов гепатоцитов развивается стеатогепатит. Формирование «ложных» микродолек вызывает на развитие цирроза печени у больных этой группы.

Существенная роль в формировании билиарных расстройств принадлежит психоэмоциональным перегрузкам, стрессовым ситуациям. В пожилом возрасте, несмотря на увеличение числа соматических заболеваний, снижение доходов, возрастает риск злоупотребления алкоголем, что, в свою очередь, у 15% больных способствует развитию депрессий. Дисфункции желчного пузыря и

сфинктера Одди могут быть проявлением общего невроза, причиной которого является потеря работы или устройство на новую, утрата близких, одиночество и т.д.

Учитывая вышеизложенные причины я сочла целесообразным назначение растительного препарата – Гепабеля. Гепабель содержит в своем составе артишок, который оказывает гепатопротективное, антиоксидантное, антитоксическое, холеретическое, гипохолестеринемическое, диуретическое действие.

**Целью моего исследования** стало изучение эффективности Гепабеля при патологии гепатобилиарной системы у больных пожилого возраста.

#### **Материал и методы:**

Была изучена эффективность препарата у 10 больных, в возрасте 60-65 лет, страдающих стеатозом печени и сопутствующим хроническим бескаменным холециститом с гипотонией желчного пузыря. Больные получали Гепабель по 1 тб. х 3 раза в день в течении 1 месяца. Оценивалась динамика клинических проявлений: симптомы диспепсии, тяжесть и боль в правом подреберье, функциональная активность желчного пузыря по данным УЗИ обследования.

*Таблица 1*

#### **Результаты лечения больных**

Симптомы	До лечения	После лечения
Боль в правом подреберье	10 (100%)	3 (30%)
Тяжесть в правом подреберье	8 (80%)	0
Вздутие живота	6 (60%)	0
Тошнота	5 (50%)	1 (10%)
Стул	10 (10%)	1 (10%)
Данные УЗИ		
Гиперкинезия ЖП	2 (20%)	0
Гипотония ЖП	2 (20%)	1 (10%)
Застой желчи в ЖП	6 (60%)	0
АЛТ	10 (0,70-0,95)	10 (0,34-0,67)
Общий билирубин	10 (23,6-27,6)	10 (10,5-18,6)

Было рекомендовано частое питание с равномерными интервалами в течение дня для предупреждения сгущения желчи и отказ от жареной, жирной пищи, провоцирующей боль.

#### **Вывод**

Результаты проведенного исследования показали, что статистические значимые изменения произошли с уровнем АЛТ и билирубина, и УЗИ показатели после применения Гепабеля в терапии.

Таким образом, Гепабель является препаратом выбора для лечения пожилых больных.

### Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «МВести», 2005. – 382 с.
2. Лазебник Л.Б., Журавлева И.Г. Невирусные поражения печени у пожилых // Гепатология. – 2003. – № 1. – С. 40-47.
3. Салханов Б.А. Болезни ЖКТ на каз. языке. – Алматы, 2011.
4. Савельев В.С., Петухов В.А., Карапкин А.В., Фомин Д.К. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресссиндроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // Болезни органов пищеварения. – 2002. – № 2. – С. 62-69.
5. Carey M.C., Cahalane M.J. Whither billiary sluge? // Gastroenterology. – 1988. – V. 95, № 2. – P. 508-523.

# ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СТАНУ РЕЦЕПТОРНИХ СИСТЕМ ТА МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЮ

Бенюк В.О., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М., Каленская О.В.  
Кафедра акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету  
імені О.О.Богомольця, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС

Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ) обумовлена перш за все високим ризиком їх малігнізації та проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу, дисфункціональними матковими кровотечами, анемізацією жінок. Гіперплазія ендометрію займає значне місце в структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку і є однією з найбільш частих причин їх госпіталізації у гінекологічний стаціонар (від 10 до 18%) [1,3,4,5,7,8].

Відомо, що саме гіперпластичні процеси ендометрію у 50% випадків стають причиною розвитку раку матки [5]. При цьому слід відмітити, що частота аденокарциноми ендометрія, що займає перше місце серед злоякісних новоутворень геніталій, не тільки залишається високою, але останнім часом має тенденцію до істотного зростання в багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні, і, згідно довгострокового прогнозу, не буде зменшуватись найближчим часом. [2,5,6,8].

Висока частота рецидивів гіперпластичних процесів ендометрію, можливість їх малігнізації вимагають подальше удосконалювання та пошук нових підходів до діагностики та лікування даної патології [6,7,8].

**Мета дослідження.** Приймаючи до уваги той факт, що чутливість до гормональної терапії і прогноз перебігу ГПЕ у жінок багато в чому визначається рецепторним статусом, який залежить від клінічної стадії і ступеня гістологічного диференціювання ендометрію, метою нашого дослідження було визначення особливостей рецепторних систем, рівня експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) и онкосупресорного протеїну Р53 з застосуванням іммуногістохімічних методів [4,6,7].

**Матеріали та методи.** В дослідження було включено 119 жінок віком від 25 до 45 років, які знаходились на лікуванні у Центрі загальної гінекології клінічної лікарні «Феофанія», з них: 1 група (n=41) з залозисто-кістозною гіперплазією ендометрію, 2 група (n= 53) з поліпами ендометрію та 3 група (n=21) з атиповою гіперплазією ендометрію, контрольна група складала 22 жінки, яким проводилося обстеження перед екстракорпоральним заплідненням з приводу неплідності трубного генезу.

Всім хворим проводилося загальноклінічне обстеження, що включало клінічні і біохімічні аналізи крові, дослідження крові на ВІЛ, RW, HBS-Ag і HCV-Ag, клінічні аналізи сечі, ЕКГ, УЗД, рентгенографію грудної клітини, дослідження вагінального біотопу (мікрофлора), згідно регламентуючих наказів МОЗ України. У досліджуваних групах діагностичний пошук проводився при

використанні ультразвукового дослідження з подальшим виконанням гістеро-резектоскопії. Отриманий матеріал піддавався гістологічному дослідженню з визначенням рецепторних систем клітин ендометрію імуногістохімічним методом, залежно від результатів якого в подальшому пацієнткам призначалася відповідна лікувальна тактика.

Вік жінок, що увійшли до групи спостереження, коливався від 20 до 45 років, і в середньому склав  $38,0 \pm 2,3$  років.

Аналіз проведеної роботи встановив, що залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію виникає при ановуляторних циклах, як правило, довших за нормальний менструальний цикл, при тривалій персистенції фолікулів. Найбільш часто розвивається у жінок 40-50 років, кровотечі передують аменорея протягом 1,5-2 місяців. Подовжені однофазні ановуляторні цикли виникають в результаті тривалої підвищеної концентрації естрогенів, що призводить до гіперпластичних процесів в ендометрії у вигляді залозистої (комплексна неатипова гіперплазія) або залозисто-кістозної (проста неатипова гіперплазія) гіперплазії ендометрію.

При гістологічному дослідженні виявляється відсутність розподілу на компактний та спонгіозний шари, залози нерівномірно розподілені в стромі, для другого варіанту характерна наявність кістоподібних розширених залоз. При цьому, на відміну від атипової гіперплазії, кількість залоз не збільшується, але внаслідок проліферації епітелію кожна залозиста трубка подовжується та приймає звивисту форму (рис. 1).

Вивчений в ході роботи вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону в клітинах епітелію і стромі при залозисто-кістозній гіперплазії ендометрію при імуногістохімічному дослідженні показав, що вміст рецепторів естрадіолу в клітинах епітелію складала 75,6%, тоді як у цей показник в контрольній групі склав 43,3% (рис. 2).

Що стосується вмісту в стромі, то отримані результати не виявили достовірних змін в даних групах (30,9% в групі з залозистою гіперплазією, та 29,6% в контрольній групі відповідно). На нашу думку, це пояснюється типом гіперплазії – залозисто-кістозна гіперплазія, як правило, характеризується нерівномірною проліферацією залозистого та стромального компоненту, що обумовлено нерівномірною активізацією рецепторного апарату залоз та стромі (власні дослідження).

Кількість рецепторів прогестерону в клітинах епітелію і стромі при залозисто-кістозній гіперплазії незначно перевищує аналогічні показники в порівнянні з контрольною групою (69,3% в клітинах епітелію та 62,2% в стромі у хворих з залозисто-кістозною гіперплазією, 52,4% та 48,5% в контрольній групі відповідно). Даний факт підтверджує роль гіперестрогенемії та відносної гіпопрогестеронемії на клітинному рівні в проліферативних станах ендометрія. Як показали результати наших досліджень, рівень гормонів далеко не завжди визначає ступінь проліферації, значна роль в патогенезі гіперплазій ендометрія відводиться співвідношенням рецепторів до стероїдних гормонів, що і обумовлює чутливість клітин ендометрія. В подальшому в нашому дослідженні ми приділили увагу поліпам ендометрію. Дотримувалися загальноприйнятої концепції, що поліп ендометрію представляє собою локальний з екзофітним ростом утвір,



що походить з базального шару ендометрію. В початковій стадії свого розвитку поліпи мають вигляд невеликих проліфератів, що знаходяться в базальному відділі ендометрію на межі з міометрієм. Мікроскопічно ці вогнища відрізняються від навколишнього нормального ендометрію невідповідним скупченням тубулярних та залозистих структур з низьким однорядним епітелієм індивідуального типу, що оточені густою клітинною стромою. По мірі росту ділянка базальної залозистої проліферації проникає у верхні шари ендометрію, розсо-вуючи їх за рахунок експансивного росту, а потім вип'ячується над поверхнею у вигляді екзофітного утвору. В поверхневій частині поліп часто покритий шаром функціонального ендометрію, що приймає участь у циклічних змінах, як і сусідній ендометрій, та відторгається в фазі десквамації.

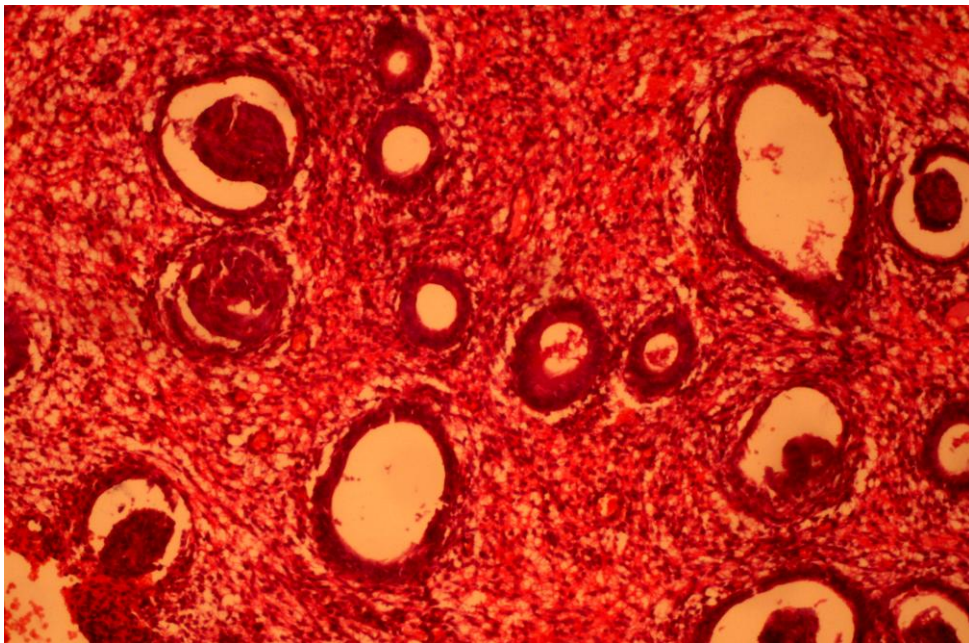


Рис. 1. Залозисто-кістозна гіперплазія. Забарвлення гематоксилін-еозин.  
Збільшення x40

При аналізі імуногістохімічних даних рецепторного статусу у жінок з поліпами ендометрія (рис. 2, 3) була встановлена подібна тенденція розподілу рецепторів як і у групі хворих з залозисто-кістозній гіперплазією. Так, за нашими даними в групі з поліпами ми визначили певні відмінності, так кількість рецепторів естрадіолу в стромі значно перевищувала аналогічний показник в контрольній групі і склала 48,2% та 29,6% відповідно, а вміст рецепторів прогестерону в стромі склав 58,1%, а в епітелії ендометрію 55,9% відповідно.

З точки зору патогенезу, поліп – це гіперпластичний процес в ендометрії не пухлинного походження у відповідь на подразнення будь-якої етіології (запалення, гормональний дисбаланс та ін.). За результатами наших досліджень важливу роль у розвитку поліпів грає також дисбаланс рецепторного статусу, в першу чергу дисбаланс рецепторів естрогену в епітелії та стромі ендометрію.





Рис. 2. Вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону (у %) в ендометрії при залозисто-кістозній гіперплазії ендометрія

Патологічна проліферація ендометрію, при якій втрачаються риси, характерні для гормональної гіперплазії, та з'являються структури, властиві злоякісним пухлинним процесам, має назву атипової гіперплазії ендометрію. По ступеню розповсюдженості розрізняють дифузний та вогнищевий варіанти, по співвідношенню проліферації залозистого та стромального компонентів – проста та комплексна форми.

Гістологічно ми спостерігали при атиповій гіперплазії ендометрію залози з численними розгалудженнями та папілярними виступами, що вдаються в просвіт залоз, сильно звивисті, неправильної форми. Місцями залози тісно розташовані одна до одної без стромальних прошарків і відмежовані одна від одної лише вузькою полоскою сполучної тканини. Епітеліальні клітини залоз приймають риси, що характерні для пухлинних процесів – зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, гіперхроматоз, поліморфізм ядер та ін.. Мала місце підвищена проліферація та мітотична активність, зустрічалися патологічні мітози. Атипова гіперплазія ендометрію представлена на рис. 4.

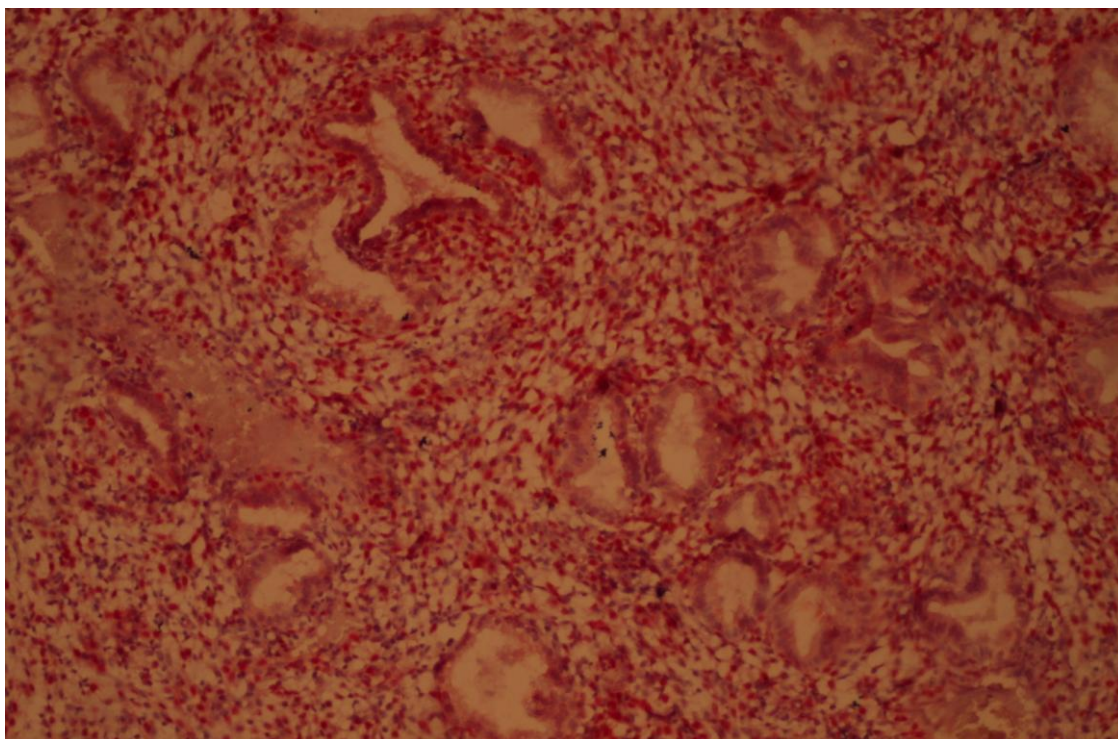


Рис. 3. Залозисто-кістозний поліп ендометрію. Імуногістохімічна реакція з антитілами до естрогену. Збільшення x40

Вміст рецепторів естрадіолу в групі хворих з атиповою гіперплазією (рис. 2) достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, так рецептори естрадіолу в клітинах епітелію при атиповій гіперплазії – склали 65,2%, в стромі – 42,6% (у контрольній – 43,3% і 29,6% відповідно).

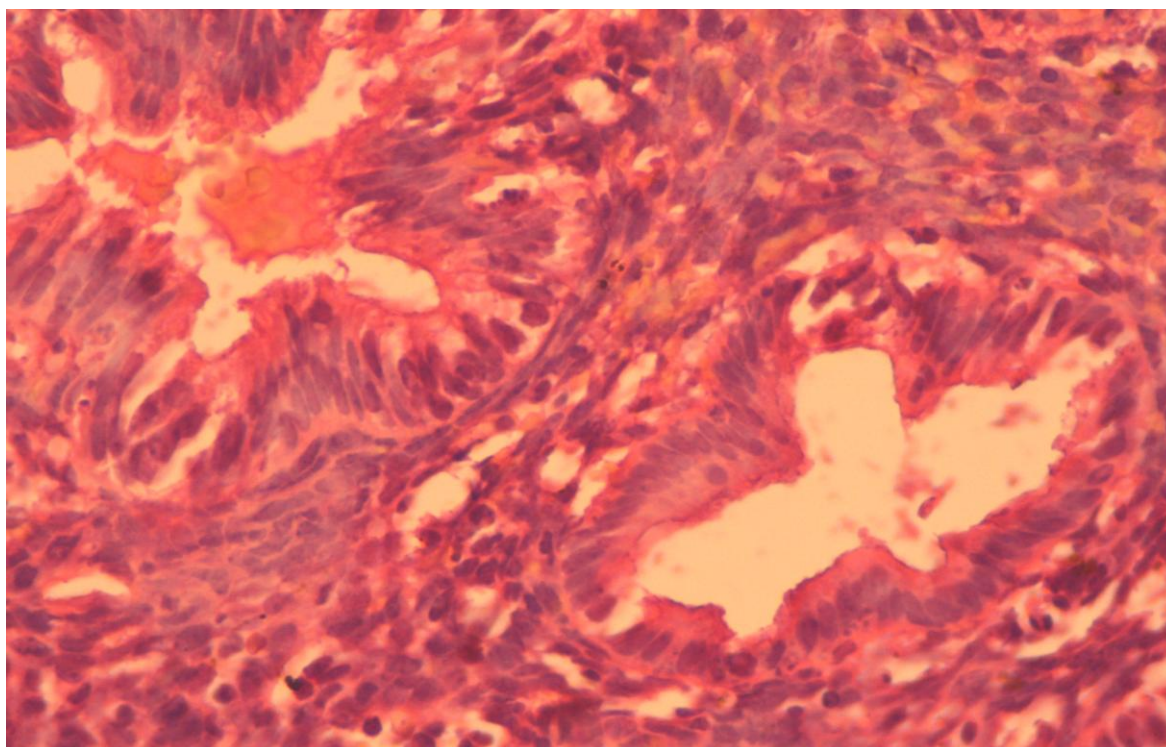


Рис. 4. Атипова залозиста гіперплазія ендометрію. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x40

Спостерігалася значна різниця у вмісті рецепторів прогестерону в стромі ендометрія – 81,8%, яка характеризувалася різким підвищенням, що на нашу думку є прогностичним критерієм для визначання подальшої тактики лікування. Відсоток рецепторів прогестерону в клітинах епітелію склав 44,3%, тоді як у контролі ми спостерігали 52,4%. Підвищення концентрації рецепторів прогестерону у стромі обумовлено, мабуть, відносною гіпопрогестеронемією та має компенсаторний антипроліферативний характер.

Але дану тенденцію ми спостерігали не у всіх спостереженнях, так у 18,8% спостережень у хворих з атиповою гіперплазією визначався низький вміст рецепторів естрогенів та на фоні зниження рецепторів до прогестерону.

З врахуванням антипроліферативної дії прогестерону по відношенню до ендометрію, такі показники, ймовірно, слід розцінювати як фазу виснаження компенсаторних процесів, що на нашу думку, є субклінічною стадією трансформації атипової гіперплазії в карциному ендометрію. Незначне зменшення рівня рецепторів естрогену при трансформації в карциному можна пояснити зникненням біологічної необхідності при пухлинному процесі в зовнішньому підтриманні проліферативної активності через пошкодження генетичного апарату та запуску власної системи неконтрольованого росту в клітинах ендометрію.

З другого боку, відомо, що існує відсоток хворих, лікування яких прогестинами не дає бажаного результату. На нашу думку, саме ця категорія хворих підлягає особливому індивідуальному підходу в лікуванні та спостереженні. Наведений факт підтверджує необхідність визначення стану рецепторних систем у кожному окремому випадку для персоналізації лікувальної тактики.

Нами були досліджено рівні судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та онкосупресорного протеїну P53, доказано що рівень даних показників збільшується при атиповій гіперплазії ендометрію, що є важливим діагностичним маркером характеру проліферативного процесу, що співвідносилось з клінічною картиною, даними інструментального обстеження та патогістологічним дослідженням.

### Висновки

Таким чином, проведений нами аналіз співвідношення рецепторних систем в тканинах ендометрію та стромі у хворих групи спостереження показав:

1. При залозистій гіперплазії ендометрія в порівнянні з контрольною групою концентрація рецепторів естрадіолу в клітинах епітелію склала 75,6% та у строму 30,9%, тоді як у цей показник в контрольній групі склав 43,3% та 29,6% відповідно, що вказує на різке збільшення (1,8 рази) естрогенових рецепторів в ендометрії. Аналіз розподілу рецепторів до прогестерону показав їх незначне збільшення як у ендометрії, так і у стромі (в 1,3 рази);

2. Розподіл рецепторних систем при поліпах ендометрію характеризувався значним збільшенням кількості рецепторів естрадіолу в стромі та значно перевищував аналогічний показник в контрольній групі і склав 48,2% та 29,6% відповідно. Вміст рецепторів прогестерону в стромі склав 58,1%, а в епітелії ендометрія 55,9%, в контрольній групі вміст рецепторів прогестерону в стромі склав 48,5%, а в епітелії ендометрія 52,4%.

3. Від'ємною рецепторною рисою групи хворих з атиповою гіперплазією ендометрія було значна різниця у вмісті рецепторів прогестерону в стромі ендометрія – 81,8%, вміст рецепторів естрадіолу в групі хворих з атиповою гіперплазією достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, а саме – рецептори естрадіолу в клітинах епітелію при атиповій гіперплазії – склали 65,2%, в стромі – 42,6% (у контрольній – 43,3% і 29,6% відповідно). Дана рецепторна комбінація, на нашу думку є як прогностичним критерієм для визначання подальшої тактики лікування так методом скринінгу онкопатології матки.

4. На підставі проведених імуногістохімічних досліджень з визначенням рівня рецепторів до естрогену, прогестерону безсумнівним є той факт, що в канцерогенезі пухлин ендометрію важливу роль відіграє не тільки порушення гормонального статусу (рівень гормонів в крові), а й так званий рецепторний дисбаланс безпосередньо в ендометрії. З морфологічної точки зору різкі відхилення в рецепторному статусі ендометрію можна трактувати як фактор ризику розвитку мутацій генетичного апарату і, відповідно, розвитку пухлини.

5. У відношенні до подальшої тактики лікування пацієнток з різними типами рецепторного статусу, на нашу думку, збільшення відсотка хворих з зменшенням як рецепторів до прогестерону та естрогенів при гіперплазіях ендометрію обумовлює факт неефективності застосування гормональної терапії у цієї категорії хворих, що ще раз підкреслює необхідність проведення не тільки гістологічного та гормонального досліджень, а і доповнювати діагностичний алгоритм визначенням взаємовідносин у рецепторному апараті ендометрія, що надасть змогу проводити патогенетичну терапію. Таким чином, кожний окремий патоморфологічний варіант з визначенням рецепторів та їх співвідношення визначає подальшу індивідуальну патогенетичну тактику ведення хворої.

6. Визначення рівнів судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та онкосупресорного протеїну P53 є важливим діагностичним маркером характеру проліферативного процесу, що дозволяє у поєднанні з іншими предикторами стану ендометрію визначити індивідуальний лікувальний алгоритм.

### Література

1. Бенюк В.О., Курочка В.В., Виняський 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., Виняський Я.М., Гончаренко В.М. Діагностичний алгоритм втүрішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії в жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54-56.
3. Бучинская Л.Г., Полищук Л.З., Ганина К.П. Морфофункциональные особенности ядер при железистой гиперплазии и раке эндометрия // Цитология и цитогенетика. – 1992. – № 3. – С. 3-7.
4. Ганина К.П., Полищук Л.З., Бучинская Л.Г. Цитоморфология и цитогенетика железистой гиперплазии и рака эндометрия. – К., 1990.
5. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф. соавт. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрит // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5-12.

6. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. // Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: Мед. информ. агентство, 2001.
7. Серов В. Н., Прилепская В. Н. и др. // Гинекологическая эндокринология. – Москва, 1998.
8. Татарчук Т.Ф. //Принципы применения прогестагенов в гинекологии // Доктор. дисс. – 2001.

## **ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕМЕСТИПА В ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ**

Бенюк В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н.

Клиническая больница «Феофания», Центр общей гинекологии,  
гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины,  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,  
кафедра акушерства и гинекологии № 3, г. Киев

Изучение вопросов патогенеза, диагностики и лечения доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки (миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия) представляют огромную научную, медицинскую и социальную значимость с позиции частоты встречаемости, нарушений функций репродуктивной системы и отсутствия адекватных методов лечения (2, 3, 6, 8).

Современные подходы в лечении больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки охватывают широкий спектр консервативных и хирургических методов. Вместе с тем хирургические методы занимают все более прочное положение среди других видов лечения.

Принимая во внимание тот факт, что данная категория больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки стремительно «молодеет» вопросы разработки новых органосохраняющих методов лечения являются своевременными и актуальными. До сегодняшнего дня удаления матки остается достаточно частым методом борьбы с этой патологией, поэтому органосохраняющий подход является основным приоритетным направлением в гинекологии и вызывает все больший интерес среди акушеров-гинекологов (1, 4, 6, 7).

Прогресс в развитии медицинской техники позволил развивать целое направление современной гинекологии – внутриматочную хирургию, что позволяет сохранить репродуктивное здоровье женщинам с сочетанной патологией матки, особенно при наличии фибромиомы матки, сократить себестоимость и сроки лечения. В то же время, развитие этого направления заставляет совершенствовать методики эндоскопических операций, решать новые задачи не только путем усовершенствования медицинской аппаратуры, но и путем внедрения новых фармакологических средств, которые позволяют перейти на новый качественный уровень в оперативной гинекологии.

По нашему мнению, одним из примеров такого прогрессивного поиска является использование синтетического аналога гормона задней доли гипофиза вазопресина – реместипа, что является новой вехой во внутриматочной хирургии. Реместип создает выраженное сосудосуживающее действие за счет повышения тонуса гладких мышц сосудистой стенки. Он вызывает сужение артериол, вен и венул, особенно органов брюшной полости. Это приводит к уменьшению кровотока в гладкомышечных органах (в том числе и матке) при этом не



сокращая гладкомышечные волокна, что особенно важно при выполнении внутриматочных манипуляций.

**Цель исследования.** Изучение эффективности использования реместипа при гистерорезектоскопии у женщин больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки.

**Материалы и методы:** При необходимости проведения хирургического лечения у больных репродуктивного возраста, с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки, следует учитывать показания со стороны каждого из сочетанных заболеваний, желание больной сохранить матку и целесообразность выполнения адекватного характеру сочетанной патологии объема операции с использованием инновационных технологий.

Нами изучена медицинская документация 78 женщин с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки в репродуктивном возрасте, которые проходили лечение в центре общей гинекологии, гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины КБ «Феофания» г. Киев.

Возраст женщин, которые вошли в группу наблюдения, колебался от 20 до 45 лет и в среднем составил  $39,3 \pm 2,9$  лет.

Больные разделены на две сравнимые группы, которым проводилось общеклиническое обследование согласно регламентирующих медицинских стандартов. Диагностический алгоритм включал использование ультразвукового исследования с последующим выполнением гистерорезектоскопии. Полученный материал направлялся на гистологическое исследование, в зависимости от результатов которого пациенткам применялась дальнейшая лечебная тактика.

Больным первой группы (38 женщин) проводилась гистерорезектоскопия с использованием реместипа, который вводился интрацервикально в дозе 400 мкг в 10 мл физиологического раствора за 15 минут до оперативного вмешательства.

Пациенткам второй группы (40 женщин) проводилась гистерорезектоскопия по общепринятой методике.

Анализ полученных данных показал, что при выполнении гистерорезекции крупных полипов и субмукозных лейоматозных узлов у 28 (70%) больных второй группы отмечалось кровотечение из ложа и использования пуговчатого электрода не всегда позволяло получить надежный гемостаз, что вынуждало использовать окситоцин в ходе операции и децинон в послеоперационном периоде. Назначение окситоцина приводило к сокращению матки и, как следствие, к сужению оперативного внутриматочного пространства. Следует заметить также, что кровотечение из ложа приводило к необходимости дополнительного промывания полости матки, что обуславливало перерасход проточной жидкости и увеличение продолжительности операции.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили по общепринятым методикам трансабдоминального и трансвагинального исследования. Ультразвуковая диагностика выполнялась с доплерометрией и методикой цветного доплеровского картирования (ЦДК) с целью анализа эффективности действия препарата. ЦДК включала определение интенсивности кровотока. Для артериальных сосудов оценивали максимальную скорость кровотока (МСК), ин-

декс резистентности (ИР) для венозных – максимальную скорость кровотока (МСК).

Таблица 1

### Особенности оперативного лечения в группах

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)
Длительность хирургического вмешательства (мин)	28±13	49±11
Объем использованной проточной жидкости (л)	4,6±0,7	6,4±1,6
Послеоперационное использование кровоостанавливающих средств (дицинон)	2 (5,2%)	8 (20%)
Послеоперационное использование утеротонических средств (окситоцин)	4 (10,4%)	32 (80%)

Параметры кровотока в сосудах матки в спектральном доплеровском режиме имели значительное отличие, в зависимости как от типа исследуемого сосуда (артерия аркуата, радиальная артерия, спиральная артериола), так и от фазы менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Все женщины репродуктивного возраста были обследованы на 4-10 день менструального цикла.



Рис. 1. Доплерография сосудов матки до введения реместипа

Больным первой группы проводилось ультразвуковое исследование маточного кровотока до и через 10-15 минут после действия реместипа.



Анализ полученных данных показал, что введение препарата ремистипа приводило к выраженному (в 1,8 раза) снижению общего кровотока в сосудах матки.

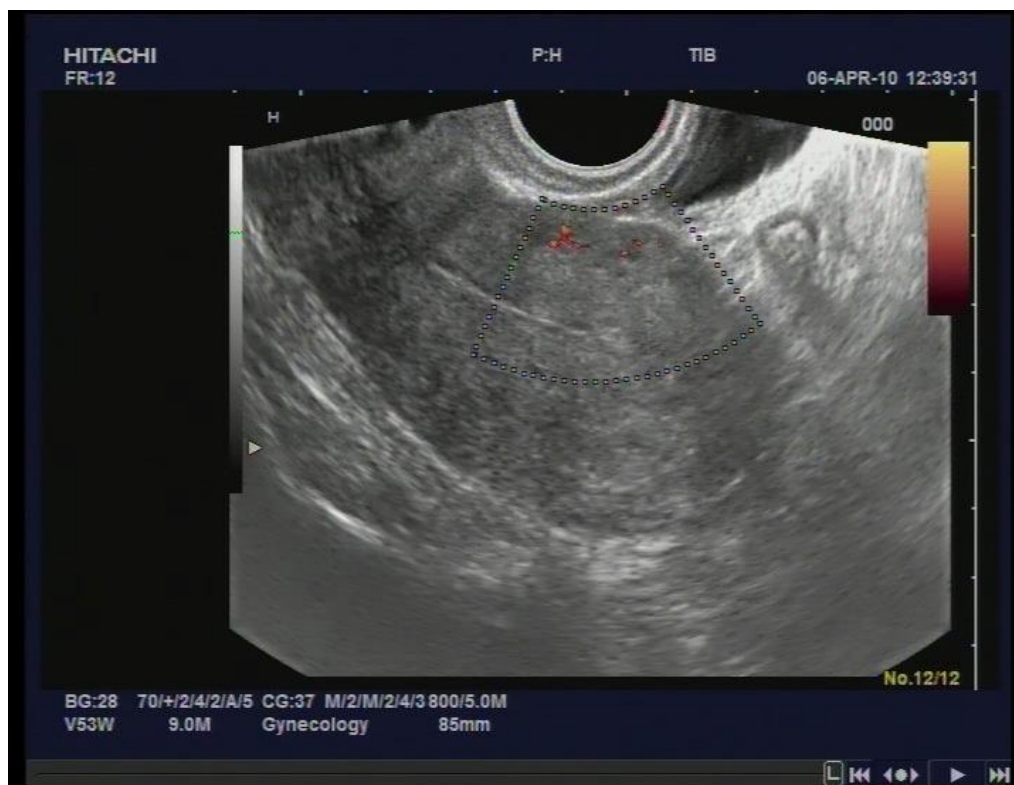


Рис. 2. Доплерография сосудов матки после введения ремистипа

Таблица 2

**Доплерометрические показатели маточного кровотока  
(максимальная артериальная скорость (МАС см/с))**

	Маточная артерия	Аркуатна артерия	Радиальна артерия
До введения ремистипа	42.4±0.4	30.2±0.4	10.2±0.2
После введения ремистипа	24±0.6	17.1±0.5	6.1±0.3

При визуальном осмотре матки гистероскопом отмечено, что резко изменился цвет эндометрия, последний был обескровленным бледным, при выполнении оперативного вмешательства не кровоточил. Вместе с тем у пациенток второй группы наблюдался яркий полнокровный цвет и выраженная кровоточивость.

Таким образом, по нашему мнению, использование ремистипа является перспективным при выполнении внутриматочных манипуляций, что позволяет сократить длительность оперативного вмешательства, сократить материальные

расходы связанные с ее проведением, предупредить послеоперационные осложнения.

### Литература

1. Беньюк В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н. Пути оптимизации гистероскопического лечения больных с субмукозной фибромиомой матки. Таврический медицинко-биологический вестник 2012. Том 14 №3 часть 2 (55) стр 37.
2. Быковская О.С. Целесообразность проведения гистероскопии у больных репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями / О.С. Быковская, М.Ю. Кучукова // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : (материалы междунар. конгр.). – М., 2006. – С. 178.
3. Вдовенко И.А. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения доброкачественных процессов эндометрия в перименопаузе : дис. ... канд. мед. наук / И.А. Вдовенко. – Оренбург, 2006. – 132 с.
1. 4 . Amant F., Dorfling C.M., de Brabanter J., et al. A possible role of the cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83(3): 234-9.
4. Broder M.S., Bovone S. Improving treatment outcomes with a clinical pathway for hysterectomy and myomectomy. J Reprod Med 2002; 47(12): 999-1003.
5. Bulun S.E., Simpson E.R., Word R.A.. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78(3): 736-43.
6. Chiaffarino F., Parazzini F., La Vecchia C., et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106(8): 857-60.
7. Fujii S. [Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment] Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992; 44(8): 994-9.

# **НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ С ПОЗИЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА И ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

Бенюк В.О., Винярский Я.М., Гончаренко В.М.

Клиническая больница «Феофания», Центр общей гинекологии, гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины. г.Киев  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра акушерства и гинекологии № 3

Гиперплазия эндометрия считается основой для формирования злокачественной трансформации клеток слизистой оболочки тела матки, однако, наиболее высокая онкологическая угроза отмечается при атипичной гиперплазии (АГЕ). По данным литературы частота перерождения атипичной гиперплазии в рак эндометрия варьирует в пределах 10-40% и определяется ее морфологическими особенностями, продолжительностью рецидивов заболевания, возрастом пациенток и наличием сопутствующих эндокринопатий (1, 2, 3, 12).

Работами многих исследователей доказано существование определенного процента неэффективности гормональной терапии при лечении больных с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, несмотря на расширение арсенала препаратов и разработку рациональных лечебных схем. Лечение имеет успех в основном у больных с гиперплазией эндометрия и умеренном фиброзе стромы. Если же гиперплазированная слизистая оболочка состоит из нефункционирующей эндометриальной ткани и при выраженном фиброзе стромы, то гормональная терапия малоэффективна. Число рецидивов после гормонального лечения гиперплазии эндометрия составляет 15,9-27,2%, что связано с морфологической неоднородностью развития пролиферации эндометрия. [8, 10].

Состояние данной категории больных часто отягощено экстрагенитальной патологией: заболевания гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, варикозной болезнью и др. Это в свою очередь усложняет выбор гормональных препаратов и их применение в течении длительного времени. Маточные кровотечения, угроза развития рака эндометрия при длительно существующих пролиферативных процессах заставляют применять активную тактику при лечении этого контингента больных [4]. Традиционно в такой ситуации выполнялась гистерэктомия, что сопровождается не менее тяжелыми последствиями – развитие кастрационного синдрома.

В связи с внедрением в практику гинекологических стационаров малоинвазивных технологий стало возможным выполнение у больных с пролиферативными процессами эндометрия органосохраняющих операций, то есть удаление базального слоя эндометрия путем абляции.

Существует несколько способов безвозвратного разрушения эндометрия: криодеструкция, лазерная и электродеструкция, термоабляция и др. [4, 5]. Суть методов заключается в удалении базального слоя эндометрия и поверхностной

части миометрия с целью достижения аменореи. Большинство исследователей проведенную абляцию считают успешной, если в результате наступает гипоплазия или аменорея.

**Цель работы.** Разработать алгоритм ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия с учетом возраста, состояния рецепторного аппарата эндометрия и с использованием гистероскопической абляции эндометрия.

**Материалы и методы.** Нами обследованы 62 женщины в возрасте от 20 до 52 лет, находившихся на лечении в клинической больнице «Феофания» с диагнозом: «атипическая гиперплазия эндометрия». Всем больным проводилось общеклиническое обследование в соответствии с регламентирующими стандартами МОЗ Украины.

Возраст женщин, вошедших в группу наблюдения колебался от 20 до 45 лет и в среднем составил  $43,2 \pm 2,3$  лет.

Характер десквамационной фазы менструального цикла у обследованных показал, что у женщин с патологией эндометрия матки скудные менструации встречались относительно редко – продолжительностью до 3 дней – 3 (4,8%), 4-6 дней – 5 (8,0%), менструальная кровопотеря умеренной интенсивности, длительностью 4-6 дней встречалась значительно чаще и была определена у 13 (21,9%) пациенток.

Чаще у женщин с осложненным течением опухолеподобных состояний эндометрия матки определялись обильные месячные продолжительностью 4-6 дней – 22 (35,5%) и обильные месячные продолжительностью 7-10 дней – 19 (30,6%).

Изучение структуры перенесенных гинекологических заболеваний в группе обследованных женщин показал, что наибольшую группу составили больные с дисфункциональными маточными кровотечениями 52 (82,3%), на втором месте по частоте – воспалительные заболевания гениталий – 48 (77,4%). Анализ соматической патологии установил, что чаще всего женщины с заболеваниями эндометрия имели патологию гепатобилиарной системы – 32 (51,6%) и урологическую патологию – 29 (46,7%). Заслуживает внимания группа женщин с эндокринными заболеваниями (ожирение, патология щитовидной железы, сахарный диабет) – 22 (35,5%), что необходимо было учитывать при дальнейшей комплексной лечебной тактике.

В исследуемых группах диагностическое обследование проводилось при использовании ультразвукового обследования, в том числе с технологией 3D\4D аппаратом «Simens» (Германия), гистерорезектоскопия выполнялась гистерорезектоскопом фирмы «Karl Storz» (Германия).

Полученный материал направлялся на гистологическое и иммуногистохимическое исследования, в зависимости от результатов которого определялась соответствующая лечебная тактика. Сравнительный анализ рецепторного статуса эндометрия проводили с контрольной группой: женщины, которым проводилось гистероскопическое исследование по поводу бесплодия перед циклами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

На первом этапе после выполнения раздельного выскабливания полости матки, или гистерорезектоскопии, анализировали результаты патоморфологи-

ческих исследований. При атипической гиперплазии эндометрия наблюдали железы с многочисленными разветвлениями и папиллярными выступами, которые вдаются в просвет желез, резко извилистые, неправильной формы. Местами железы тесно расположены друг к другу без стромальных слоев и отграничены друг от друга лишь узкой лентой соединительной ткани. Эпителиальные клетки желез принимали черты, характерные для опухолевых процессов – уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхроматоз, полиморфизм ядер и др. Имела место повышенная пролиферация и митотическая активность, встречались патологические митозы.

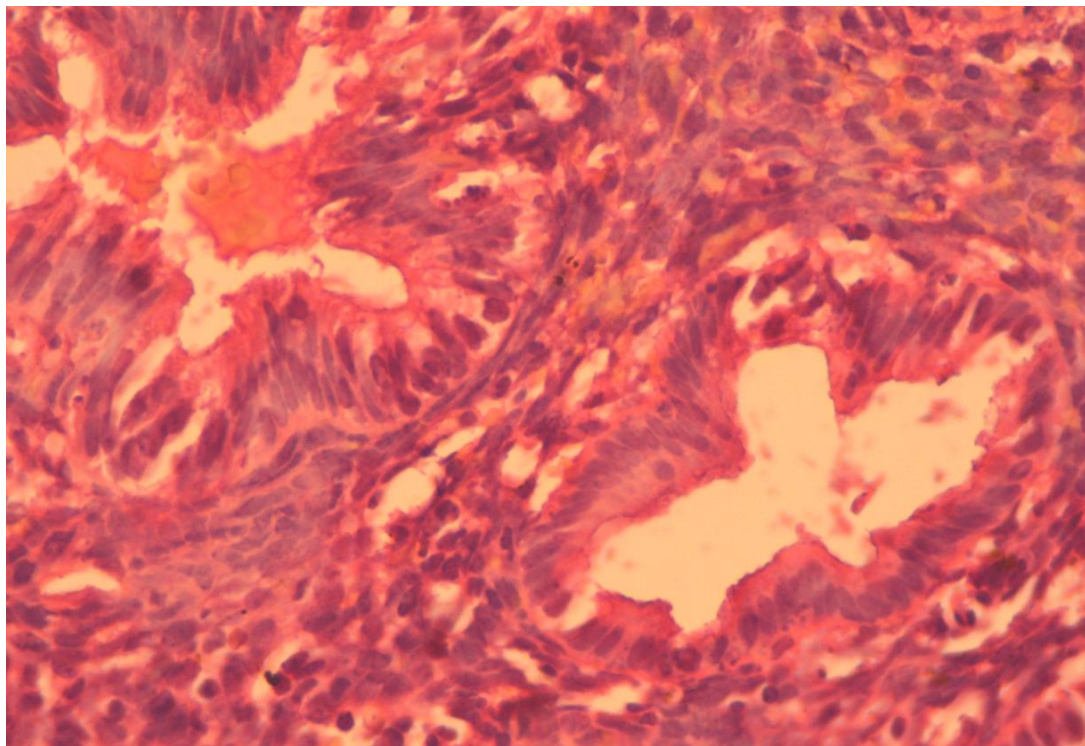


Рис. 1. Атипическая железистая гиперплазия эндометрия.  
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x40

Содержание рецепторов эстрадиола (RE) в группе больных с атипической гиперплазией достоверно отличалось от показателей контрольной группы: так рецепторы эстрадиола в клетках эпителия при атипической гиперплазии составили 65,2%, в строме – 42,6% (в контрольной – 43,3% и 29,6% соответственно).

Наблюдалась значительная разница в содержании рецепторов прогестерона (Rp) в строме эндометрия, которая характеризовалась резким повышением – 81,8%, что по нашему мнению является прогностическим критерием для определения дальнейшей тактики лечения. Процент рецепторов прогестерона в клетках эпителия составил 44,3%, тогда как в контроле – 52,4%. Повышение концентрации рецепторов прогестерона в строме обусловлено относительной гипопрогестеронемией и имеет компенсаторный антипролиферативный характер.

Данную тенденцию мы наблюдали не во всех наблюдениях, так у 11 (17,7%) больных с атипической гиперплазией, определялось низкое содержание рецепторов эстрогенов на фоне снижения рецепторов к прогестерону.

С учетом антипролиферативного действия прогестерона в отношении эндометрия такие показатели, вероятно, следует расценивать как фазу истощения компенсаторных процессов, что по нашему мнению, является субклинической стадией трансформации атипической гиперплазии в карциному эндометрия. С другой стороны, известно, что существует процент больных, лечение которых прогестинами не дает желаемого результата, и именно эта категория больных подлежит особому индивидуальному подходу в лечении и наблюдении.



Рис. 2. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона (%) в эндометрии при атипической гиперплазии эндометрия

Поэтому, для больных с низкой экспрессией рецепторных систем к прогестерону предложена индивидуальная лечебная тактика с учетом возраста, наличия сопутствующей патологии, в том числе и экстрагенитальной.

Основной целью при определении лечебной тактики у больных репродуктивного возраста было сохранение репродуктивной функции: так при наличии чувствительности к гормональной терапии (31 наблюдение -50%) нами проводилась гистерорезектоскопия с минимальной инвазией петли до 2 мм, с последующей гормональной терапией прогестинами (ендометрин) и последующим УЗИ и гистологическим контролем.

В случаях, когда рецепторные системы характеризовались низким содержанием рецепторов к прогестинам, мы назначали агонисты ГнРГ (Дифере-

лин) в течение 6 месяцев, с последующим восстановлением менструальной функции и назначением прогестинов (3 наблюдения – 4,8%).

У женщин старше 35 лет (16 наблюдений - 25, 8%) проводили органосохраняющие операции: гистерорезектоскопия с максимальной инвазией петли до 4 мм с выполнением абляции эндометрия, что предоставляло возможность элиминировать атипический слой единым блоком с базальным.

*Таблица 1*

**Распределение больных с атипической гиперплазией эндометрия по тактике лечения**

Атипическая гиперплазия эндометрия n=48	Больные на АГЕ, которым проведена гистерорезекция эндометрия	
	Резекция эндометрия	Абляция эндометрия
	31(50%)	17 (27,4%)
Атипическая гиперплазия эндометрия с наличием сопутствующей патологии n=14 (22,5%)	Больные на АГЕ, которым проведена радикальная операция	
	Миома матки	12(19,3%)
	Цистаденома яичника	2 (3.2%)

У 14-ти (22,5%) больных с атипической гиперплазией эндометрия и наличием сопутствующей патологии (миомы матки размером более 12-нед, цистаденома яичника) проводилось вмешательство в объеме экстирпации матки.

После этапного оперативного и медикаментозного лечения через 6 месяцев нами была проведена контрольная гистероскопия с биопсией эндометрия с целью определения эффективности проводимой терапии. В течение года проводили УЗИ-контроль состояния эндометрия с определением М-эхо, характера менструальной функции, (через 1, 3, 6 и 12 месяцев после гистерорезектоскопии).

Установлено, что в группе женщин репродуктивного возраста терапия была эффективна: у 28 (45,1%) женщин, наблюдали нормализацию менструальной функции, по данным УЗИ-характеристики эндометрия не выходили за параметры нормы. В 3 (4,8%) женщин мы наблюдали рецидив гиперплазии эндометрия (полипоз) на фоне терапии гестагенами, что требовало повторной гистерорезектоскопии с резекцией полипов и гиперплазированного эндометрия, с последующим назначением агонистов ГнРГ (Диферелин) на 6 месяцев и прогестинов (эндометрин) вторым этапом .

По нашему мнению, причиной рецидива гиперпластического процесса эндометрия у этих больных была недостаточная электродеструкция в области трубных углов матки, что связано с особенностями анатомического строения стенки матки. Толщина стенки матки в области трубных углов составляет около 8 мм, а в области ячеек маточных труб около 3 мм, что делает абляцию в этом месте опасной и проводить ее следует с особой осторожностью во избежание перфорации матки.



Также следует отметить недостаточную комплаентность некоторых больных до выполнения назначений врача, что, возможно, существенно влияло на результаты лечения.

При анализе полученных данных нами установлено, что рецидивов атипической гиперплазии в группе наблюдения не определялось.

### Выводы

1. Изучение рецепторного статуса эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия позволяет четко определить лечебную тактику, избежать рецидива, оптимизировать лечение и наблюдение больных этой категории.

2. Внедрение гистерорезектоскопии и рациональной фармакотерапии дало возможность лечить больных с атипической гиперплазией эндометрия путем проведения органосохраняющей операции и значительно уменьшить число радикальных вмешательств, сократить сроки лечения.

3. Выполнение гистерорезектоскопии и последующее применение агонистов ГнРГ (Диферелин) и прогестинов (эндометрин) вторым этапом является эффективным методом лечения рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия.

4. Внедрение амбулаторного («офисного») выполнения гистероскопических операций позволит поднять амбулаторную оперативную гинекологическую помощь на новый качественный уровень обеспечения эффективности и безопасности метода.

### Литература

1. Воробьева Л.И. Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки / Матер. ИИИ наук. \_практ. конф.: Злокачественные опухоли матки и трофобласта. Патогенез, диагностика и лечение. – М., 1999. – С. 5-9.
2. Захарцева Л.М., Воробьева Л.И., Манжура Е.П. Морфологические иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия .. Онкология. 2001. Т. 3, № 4. С. 252-256.
3. Ищенко А.И., Зуев В.М., Бахвалова А.А. Абляция эндометрия: новый подход к лечению меноррагии. Акушерство и Гинекология 1999; 4: 6-10.
4. Каппушева Л.М. Резекция эндометрия и отдаленные результаты. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 2001; 3 (5): 56-60.
5. Каппушева Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочное патологии. Автореф. дисс. ... Докт. мед. наук. М., 2001.
6. Климова И.В., Краснова И.А., Суцевич Л.В., Бреусенко В.Г. Лечение маточных кровотечений пременопаузального периода препаратом Дюфастон. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2001; 2: 51-5.
7. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология 1998; 358.
8. Хохлова И.Д., Кудрина Е.А. Клиническая лекция. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. Акушерство и Гинекология 1996; 4:50-5.
9. Abbott J.A., Garry R. The surgical management of menorrhagia. Hum ReprodUpdate 2002; 8 (1): 68-78.



10. Albers J.R., Hull S.K., Wesley R.M. Abnormal uterine bleeding. Am Fam Physician 2004 Apr 15; 69 (8): 1915-26.
11. Blumel J.E., Cruz M.N., Aparicio N.J. Menopausal transition, physiopathology, clinical and treatment. Medicina – (B – Aires) 2002; 62 (1): 57-65.
12. Bongers M.Y., Mol B.W., Brolmann H.A. Current Treatment of dysfunctional uterine bleeding. Maturitas 2004

## ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Білай І.М., Данільченко Д.М., Остапенко А.О.<sup>\*</sup>, Романенко М.І.,  
Красько М.П., Резніченко Ю.Г.

Запорізький державний медичний університет,  
ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»<sup>\*</sup>

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є профілактика і лікування серцево-судинних захворювань, в походженні яких важливу роль відіграє атеросклероз [7].

Атеросклероз – хронічне захворювання, пов'язане з поширеним ураженням артерій, що проявляється в пошкодженні інтими артерій, відкладенні в ній ліпідів (жирових речовин, холестерину), солей кальцію з подальшим звуженням просвіту судин [3]. В даний час можна виділити основну теорію етіології атеросклерозу – інфільтраційну, а всього їх існує близько дев'яти (перекисна, аутоімунна, хламідіозна, гормональна, генетична, вірусна і т.д.) [6,8].

Згідно з першою, атеросклероз розвивається внаслідок відкладення ліпідів на стінках судин в результаті збільшення абсолютного вмісту ліпідів крові або порушення метаболізму ліпопротеїнів (ЛП) [10].

Це ґрунтується на тому, що для виникнення хвороби необхідно ушкодження стінки судини (механічне, хімічне або імунологічне), причому відкладення ліпідів хоча і відіграє важливу роль в прогресуванні ушкодження, але є вторинним [3].

Виділяють два основних ХС-переносючих класи ЛП плазми крові – ЛП низької щільності (ЛПНЩ) і ЛП високої щільності (ЛПВЩ), які виконують різні функції. «Атерогенні» ЛПНЩ взаємодіють зі специфічними рецепторами, в результаті чого відбувається рецепторопосередковане захоплення ЛПНЩ і транспорт ХС у клітини периферичних тканин. «Антиатерогенні» ЛПВЩ, володіючи ХС-акцепторними властивостями, при контакті з клітинними мембранами здатні забирати з них надлишковий ХС і здійснювати його зворотний транспорт в печінку, де відбувається катаболізм ХС з утворенням жовчних кислот [3,8].

Також треба зауважити, що лікарські препарати і методи лікування, які нині застосовуються у лікуванні атеросклерозу, далекі від досконалості. Досвід практичного застосування антиатеросклеротичних засобів свідчить, що більшість з них не відповідає сучасним критеріям ефективності і безпеки [5].

Метою дослідження був пошук нових високоєфективних сполук з гіпохолестеринемічною активністю серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.

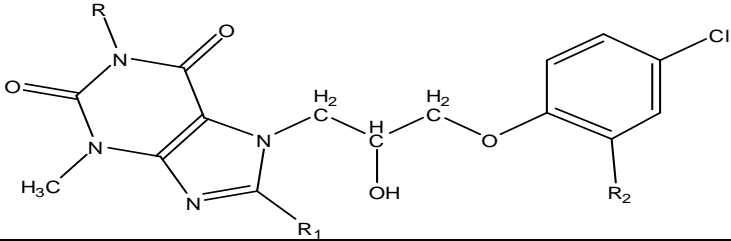
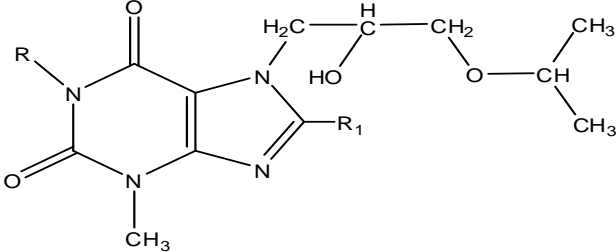
**Матеріали та методи.** Досліджувані речовини вводилися в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням ГЛП) щурам. Експериментальною моделлю гіперліпідемії виступав метод Yousufzai & Siddiqi [11]. За методом Yousufzai & Siddiqi формування модельної патології відбувалося шля-

хом перорального зондового введення атерогенної суміші, яка складається з розчину холестеролу в 0,125% олійному розчині ергокальциферолу (вітамін D<sub>2</sub>) з розрахунку доз холестеролу – 40 мг/кг та дози ергокальциферолу 350 000 ОД/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб («вітамінна» модель). Гіпохолестиринемічну активність оцінювали за рівнем загального холестерину (ЗХС) (набір фірми «Філісіт Діагностика», «Холестерин Ф») [2].

В якості об'єкту дослідження були використані 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини (табл. 1).

Таблиця 1

### Досліджувані 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини

1. 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантини				
				
№ з/п	сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1.	5520	H	-NH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	H
2.	5521	H	-NH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	H
3.	5518	H	-NH-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -H	H
4.	5519	H	-NH-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -i	H
5.	5528	H	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -H	H
6.	5527	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	H
2. 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантини				
				
7.	2538	H	-NH-CH <sub>3</sub>	-
8.	2539	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
9.	2559	H	-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
10.	2881	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-
11.	3898	H	-NH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	-
12.	4278	H	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -H	-
13.	3897	H	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-

Препаратами порівняння використовували аторвастатин в дозі 10 мг/кг, фенофібрат в дозі 60 мг/кг та нікотинову кислоту – 300 мг/кг.

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведеного дослідження було виявлено (табл. 4.1), що найбільше серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-

ізопропоксипропіл-3-метилксантинів речовини (7 – 13) рівень ЗХС знижував 7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(метиламін)-ксантин (сполука 7 на 32,7 %).

Виразну гіпохолестеринемічну дію мали також 8-(бутиламін)-7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-3-метилксантин (сполука 11) і 8-(етиламін)-7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метилксантин (сполука 9) (зниження рівня ЗХС на 29,3 % і 28,4 % відповідно). При цьому серед препаратів порівняння найбільш виразну гіпохолестеринемічну дію мав аторвастатин (зниження вмісту ЗХС на 31,2 %).

Серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів рівень ЗХС знижували значно сполуки 4 та 5 (на 29,2 % і 29,2 %, відповідно).

Отже, деякі похідні 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів і 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів проявляли гіпохолестеринемічну активність. Причому сполука 7 була найактивнішою (зниження вмісту ЗХС на 32,7 %), що не поступається за собу порівняння – аторвастатину.

Таблиця 2

**Вплив похідних 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини на рівень загального холестерину в сироватці крові при «вітамінній» гіперліпідемії у щурів (n=7)**

№ сполуки, група	Доза, мг/кг	ЗХС, ммоль/л	Гіпохолестеринемічна активність, %
Інтактна група		1,48±0,08	
Контрольна патологія		1,84±0,09*	
Контрольна патологія + сполука 1	62,1	1,37±0,11**	25,51
Контрольна патологія + сполука 2	48,5	1,88±0,07	+2,26
Контрольна патологія + сполука 3	60,4	1,81±0,08	1,63
Контрольна патологія + сполука 4	47,8	0,30±0,10**	29,24
Контрольна патологія + сполука 5	62,8	1,30±0,18**	29,16
Контрольна патологія + сполука 6	40,0	1,97±0,11	+7,23
Інтактна група		1,70±0,02	
Контрольна патологія		1,95±0,04*	
Контрольна патологія + сполука 7	67,4	1,31±0,09**	32,73
Контрольна патологія + сполука 8	53,5	1,74±0,06	10,58
Контрольна патологія + сполука 9	60,0	1,39±0,07**	28,43
Контрольна патологія + сполука 10	37,9	1,88±0,09	3,72
Контрольна патологія + сполука 11	60,0	1,38±0,07**	29,29
Інтактна група		1,96±0,07	
Контрольна патологія + сполука		2,20±0,06*	
Контрольна патологія + сполука 12	47,6	2,31±0,11	+5,12
Контрольна патологія + сполука 13	48,5	2,21±0,06	+0,32
Контрольна патологія		1,84±0,09	

№ сполуки, група	Доза, мг/кг	ЗХС, ммоль/л	Гіпохолестеринемічна активність, %
Контрольна патологія + аторвастатин	10,0	1,26±0,11**	31,21
Контрольна патологія + фенофібрат	60,0	1,39±0,11**	24,40
Контрольна патологія + нікотинава кислота	300,0	1,49±0,12**	19,03

Примітки: 1. \* – достовірність відмінностей між інтактною та контрольною патологією ( $p < 0,05$ );

2. \*\* – достовірність відмінностей між контрольною патологією та дослідною групою ( $p < 0,05$ );

3. n – кількість тварин в одній групі досліджень.

### Висновки

1. При проведенні фармакологічного скринінгу серед 8-N-алкіламіно-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -пропіл-3-метилксантини було встановлено, що деякі з них проявляють гіпохолестеринемічну активність.

2. Встановлено, що сполука 7 проявляє найбільш виражену гіпохолестеринемічну активність, що дає підставу вважати дану речовину перспективною для поглибленого вивчення та створення на її основі нового лікарського засобу.

### Література

1. Бегова С.В. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многопложавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией / С.В. Бегова, З.М. Османова, Н.С-М. Омаров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 23-27.
2. Горячковский А.М. Клиническая биохимия / А.М. Горячковский. – Одесса: Астропринт, 1998. – С. 501–517.
3. Нестеров Ю.И. Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.И. Нестеров. – М., 2007. – 256 с.
4. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 4-7.
5. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
6. Арабидзе Г.Г. Атеросклероз / Г.Г. Арабидзе, К.И. Теблов, А.И. Ипатов. – М., 2005. – 84 с.
7. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: пер. с англ. / Г.Р. Томпсон. – М., 1991. – 255 с. – Merck & Co.
8. Береславская Е.Б. Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Е.Б. Береславская – М., 2005. – 128 с.
9. Карпов П.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / П.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: SST, 1998. – 656 с.
10. Konstantinov I.E. et al. Nikolai N. Anichkov and His Theory of Atherosclerosis. – Texas Heart Inst. J., 2006. – Vol. 33, № 4, – P. 417-423.
11. Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats//Experientia/ – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033-1034.

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 4-(АЛКІЛ,-АРИЛ,-ГЕТЕРИЛ)-5-(АЛКІЛ,-АРИЛ,-ГЕТЕРИЛ)-1,2,4- ТРИАЗОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Білай І.М., Михайлюк Є.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г.,  
Щербина Р.О., Сафонов А.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г.  
Запорізький державний медичний університет

Постійний ріст захворюваності печінки та неефективність її лікування зумовлює необхідність пошуку нових безпечних та вискоєфективних лікарських препаратів для лікування даної патології. Велику зацікавленість у дослідженні гепатопротекторної дії викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу. Сьогодні в медичній практиці вже застосовується препарат похідний 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу з такою активністю (тіотріазолін).

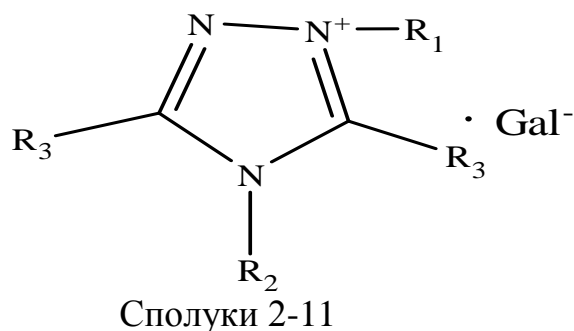
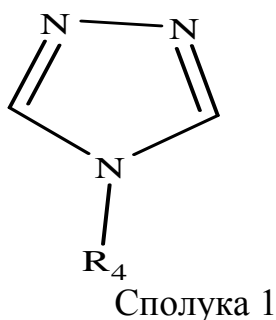
Метою дослідження був пошук малотоксичних та високоефективних сполук у ряді 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження виконані на 135 статевозрілих нелінійних білих щурах вагою 155-265 г. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту» під ефірним наркозом.

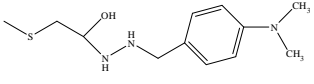
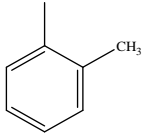
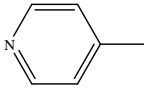
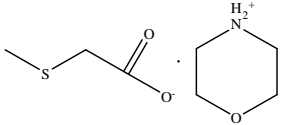
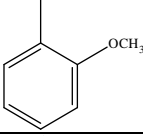
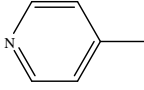
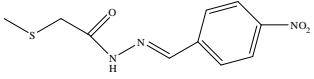
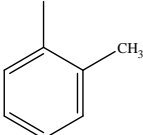
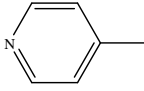
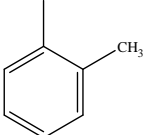
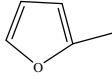
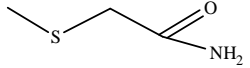
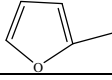
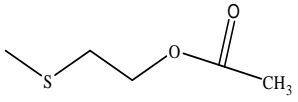
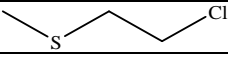
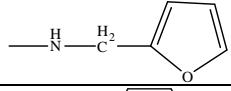
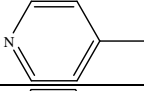
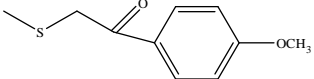
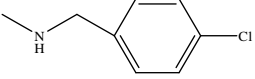
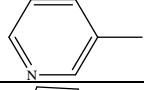
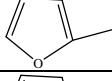
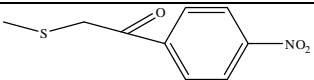
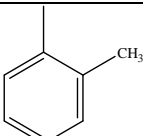
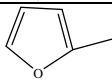
В якості об'єкта досліджень були взяті 11 нових органічних сполук (табл. 1) заміщених 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу. Дані речовини синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу проводився під керівництвом д.фарм.н., проф. О.І. Панасенка та д.фарм.н., проф. Є.Г. Книша.

*Таблица 1*

## Структурні формули досліджуваних сполук



$N_0$	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
-------	-------	-------	-------	-------

Сполуки				
1	-			
2	-			
3	-			
4	-	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		
5	-		-CH <sub>3</sub>	
6	-		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
7	-		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
8	-	-SH		
9	-			
10	-	-SH	-CH <sub>3</sub>	
11	-			

Сполуки вводилися в дозі 1/10 від LD<sub>50</sub>, яку визначали попередньо перед виконанням досліджень. Вивчення гострої токсичності виконували по експрес-методу В.Б. Прозоровського [5].

Експериментальною моделлю гепатиту виступала загально прийнята модель, описана в методичних розробках під редакцією академіка АМН України О.В. Стефанова [6]. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50% олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. З раціону були виключені продукти, які мали у своєму складі жири, для запобігання загальнотоксичної дії тетрахлорметану. При цьому досліджувані сполуки вводили за 1 годину до та через 2 години після введення тетрахлорметану. Вивчення біохімічних та функціональних показників печінки проводили через 24 години після останнього введення тетрахлорметану.

В якості біоматеріалу для проведення комплексних досліджень в рамках виконання поставлених у цій роботі завдань використовували сироватку крові.

Ефективність випробовуваних сполук за умов модельної форми гострого гепатиту визначали за показниками, які характеризують гепатопротекторну активність: аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужну фосфотазу (ЛФ) та  $\gamma$ -глутаматтрансферазу (ГГТ) [6].

**Результати та їх обговорення.** За результатами досліджень встановлено, що на останній день експерименту виживаність тварин в інтактній групі складала 100 %, проте у контрольній патології склала 33,3 %. Препарати порівняння по показникам виживаності тварин перевершували всі досліджувані сполуки, окрім сполуки 2, у якої показник виживаності тварин дорівнював показникам референтних препаратів і складав 66,7 % (табл. 2).

*Таблиця 2*

### Виживаність тварин

Шифр сполуки	Показник виживаності тварин
Інтактні тварини	100 %
Контрольна патологія	33,3 %
1	44,4 %
2	66,7 %
3	33,3 %
4	33,3 %
5	22,2 %
6	44,4 %
7	33,3 %
8	33,3 %
9	33,3 %
10	44,4 %
11	44,4 %
Тіотріазолін	66,6 %
Сілібор	66,6 %

Виходячи з отриманих біохімічних показників сироватки крові (табл. 2) видно явні порушення з боку функціонування печінки. Так значне підвищення активності АсАТ та АлАТ свідчить про пошкодження гепатоцитів та порушення цілестності їх мембран. Коефіцієнт Де Рітиса у контрольній групі  $< 1$  свідчить про порушення саме з боку роботи печінки.

У групах, де вводились референтні препарати, видно виразний антицитолітичний ефект. Так тіотріазолін знижує активність АсАт на 48,01 %, а АлАт на 57,46 %. Сілібор в свою чергу знижує активність АсАт та АлАт на (66,64 % та 44,04 % відповідно).

В ряду вивчених похідних 1,2,4-тріазолу (табл. 2) треба відзначити сполуку 2, яка краще за всіх знижувала активність АсАт та АлАт (на 47,91 % та 63,05 % відповідно) та не поступалася антицитолітичній дії референтних препаратів. Також треба відзначити сполуку 10, яка знижувала активність АлАт на



32,48 %, та сполуку 6, яка знижувала активність 4 АлАт на 30,7 % відповідно. Треба відмітити сполуки 5, 8, та 9, які збільшували активність АсАт та АлАт та мали гепатотоксичну дію.

Таблиця 2

### Зниження активності амінотрансфераз під впливом досліджених сполук

Шифр сполуки	АсАТ, ммоль/год•л•37 °С	Δ, %	АлАТ, ммоль/год•л•37 °С	Δ, %	Коефіцієнт Де Рітца
Інтактні тварини	320,3±661,543*	93,18	314,56±721,079*	93,79	1,05±0,119
Контрольна патологія	4695,1±144,703		5069,2±309,068		0,93±0,030
1	4314,9±90,611*	8,10	3980,7±52,274*	21,47	1,08±0,013
2	2442,67±30,132*	47,97	1873,25±21,363*	63,05	1,3±0,015
3	4213,3±20,712	10,26	4450,4±89,316	12,21	0,95±0,021
4	4718,0±67,262	-0,49	4430,25±184,231	12,61	1,07±0,031
5	5942,55±51,150*	-26,57	6624,75±187,350*	-30,69	0,9±0,018
6	3817,95±117,076*	18,68	3513,03±141,516*	30,70	1,09±0,015
7	4621,9±107,474	1,56	4285,7±65,026	15,46	1,08±0,011
8	5461,7±96,450*	-16,33	5443,8±54,202	-7,39	1,0±0,009
9	5723,4±32,677*	-21,9	5651,1±120,349	-11,48	1,01±0,017
10	3503,5±355,04*	25,38	3422,8±423,019*	32,48	1,04±0,073
11	3789,9±77,468*	19,28	3633,6±94,685*	28,32	1,04±0,011
Тіотріазолін	2441,1±173,279*	48,01	2156,37±76,470*	57,46	1,14±0,095
Сілібор	1566,3±225,890*	66,64	2836,97±155,096*	44,04	0,58±0,120

Примітка: позначкою « \* » – позначається достовірність  $p \leq 0,05$

Δ – по відношенню до контролю

### Висновки

За результатами проведених досліджень були виявлені сполуки, що мали гепатопротекторну дію та проявляли антицитолітичний ефект. Це сполуки 2 (морфоліну 2-(4-(2-метоксіфеніл)-5-(пірідін-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат), 6 (2-(4-метіл-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етілу ацетат) та 10 (5-(фуран-2-іл)-4-метіл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол).

Серед досліджуваних сполук виявлено сполуку 2 (морфоліну 2-(4-(2-метоксіфеніл)-5-(пірідін-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат), яка не поступалася референтним препаратам (тіотріазоліну та силібору) за показниками антицитолітичної дії.

Встановлені сполуки з гепатотоксичною дією: сполука 5 (2-(5-(фуран-2-іл)-4-метіл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамід), сполука 8 (4-(фуран-2-ілметіламіно)-5-(пірідін-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол) та сполука 9 (2-(4-(4-хлорбензіламіно)-5-(пірідін-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-метоксіфеніл) етанон).

## Література

1. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача–клинициста// Русский медицинский журнал, 2009. – Том 11, № 1. – С. 25.
2. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека, 2007. – №13 (147) – С. 14–18.
3. Полунина Т.Е. Гепатология для практического врача / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина // под редакцией Маева И.В. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.
4. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. // Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3–4. С. 2090–2120.
5. Рыжкина А. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии / А.В. Рыжкина, И.Г. Ситников и др. // Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, 2004. – 2 с.
6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
7. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины, 2009. – №6 – С. 7–10.
8. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non–alcoholic fatty liver disease.// J Clin Invest 2005; 115(5):1343–51.

## **ПОДХОДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО КРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ЭЛЕВАЦИИ ST**

Верховодова Ю.В.

Харьковский национальный медицинский университет,  
Кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии

Инфаркт миокарда (ИМ) во всем мире является ведущей причиной нетрудоспособности и лидирует в структуре смертности населения. Ежегодно 2-2,5 млн человек во всем мире госпитализируют в отделения неотложной кардиологии с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST; приблизительно в половине случаев нестабильная стенокардия предшествует ИМ. По данным ВОЗ в 2011 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине без учета возраста составила 683 случая на 100 000, а от ишемической болезни сердца 459 случаев на 100 000 населения. ИМ может стать дебютом ИБС, либо быть проявлением ИБС у лиц с установленным диагнозом. Данные о частоте ИМ позволяют оценить распространенность ИБС в популяции. Данная нозология является ведущей проблемой современности, используется как конечная точка в клинических и наблюдательных исследованиях и как показатель качества работы системы здравоохранения [1]. Именно поэтому актуальность совершенствования диагностики и лечения очевидна.

В большинстве случаев украинское население не достаточно информировано об опасности ИМ. Вследствие этого и других причин пациенты часто пренебрегают симптомами и не обращаются вовремя за квалифицированной медицинской помощью. Нередки случаи, когда ИМ переносится при отсутствии какого-либо лечения даже при довольно выраженной болевой симптоматике или протекает асимптомно. Известны случаи, когда пациенты с дискомфортом в груди или незначительной загрудинной болью сами приходят в поликлинику, поднимаются по лестнице не зная, что это может привести к усугублению их состояния. В таких случаях существует особая опасность развития осложнений. Также следует отметить, что оказание медицинской помощи на догоспитальном этапе не достаточно эффективно и своевременно. При ОКС играет большую роль время и точность постановки диагноза, определение и начало наиболее адекватной терапии.

При типичном ИМ диагноз с очевидностью вытекает из данных анамнеза, подтверждаемых первоначальной электрокардиографической картиной и ее динамикой, а также изменениями активности ферментов в крови. В других случаях поставить окончательный диагноз ИМ не удастся и тогда говорят о «возможном», или «вероятном» ИМ; при этом клиническая картина обычно типична или весьма напоминает картину ИМ, но ЭКГ и показатели активности ферментов не дают объективного подтверждения диагноза. Однако даже при повышенном уровне активности ферментов следует проводить дифференциальный диагноз с состояниями, для которых также характерно повышение тропонинов. В случаях, когда предположительный диагноз ИМ базируется в основ-

ном на характерных жалобах и анамнезе, у большинства больных действительно есть инфаркт небольших размеров.

Следующим этапом является стратификация риска и выбор стратегии оказания медицинской помощи. Существует два подхода при лечении ОКС без подъема сегмента ST: «агрессивный» (ранний инвазивный) и консервативный. Разница двух тактик состоит, прежде всего, в сроках проведения коронароангиографии. При «агрессивной» тактике коронароангиографию проводят безотлагательно. При консервативной – сначала пытаются добиться стабилизации состояния с помощью медикаментозной терапии и лишь при отсутствии эффекта лечения проводят коронароангиографию.

Важно подчеркнуть, что «агрессивная» тактика оправдана только у больных высокого и промежуточного риска. В группе низкого риска экстренное проведение коронароангиографии и реваскуляризации сопряжено с неоправданно высоким риском осложнений. Напротив, реваскуляризация, выполненная после стабилизации состояния (при условии подтверждения ишемии), дает хорошие результаты.

Рассмотрим консервативное лечение с точки зрения украинского протокола, украинских, европейских, американских рекомендаций.

Как правило, ОКС сопровождается выраженным болевым синдромом, что усугубляет состояние пациента. В приказе МОЗ Украины № 436 (2006 г) об оказании неотложной помощи больным с ОКС без элевации ST обезболивание указывается в разделе «Перечень и объем медицинских услуг дополнительного ассортимента» применением ненаркотических и наркотических анальгетиков.

В украинских рекомендациях по ведению больных с ОКС без элевации ST (2007 г.) для купирования болевого синдрома назначают нитроглицерин, при его недостаточном эффекте – наркотические анальгетики [2].

Неотложная помощь больным с ОКС, согласно рекомендациям Американской Ассоциацией Сердца (АНА, 2012 г.), начинается с обезболивания, что способствует снижению активности симпатической нервной системы и обусловленных ею вазоконстрикции и перегрузки сердца. С этой целью руководство рекомендует использовать нитраты, а при их недостаточном – эффекте опиоиды, в частности морфин внутривенно титруя до достижения эффекта. Что касается транквилизаторов, то они могут вводиться в случаях развития значительного возбуждения [3].

В рекомендациях ESC (2011 г.) подчеркивается, что применение для обезболивания при инфаркте миокарда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является нежелательным вследствие их протромботических эффектов, что в дальнейшем может привести к повторному ИМ, тем самым увеличивая показатель смертности [4]. Данный факт был подтвержден публикацией результатов национального когортного исследования в журнале АНА Circulation (2012 г.) [5].

Сразу же после установления диагноза следует проводить двойную анти-тромбоцитарную терапию. Согласно приказу № 436 (2006 г.) и украинскому руководству, всем пациентам с ОКС без элевации ST назначается аспирин и

тиенопиридиновые производные (клопидогрель) начиная с нагрузочной дозы с переходом на ежедневную поддерживающую.

Специалисты ESC рекомендуют использование тикагрелора (2011 г) в комбинации с аспирином как альтернативу клопидогрелю [6]. В исследовании PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – Ингибирование тромбоцитов и исходы у пациентов) на фоне ежедневной терапии ацетилсалициловой кислотой тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с клопидогрелем 75 мг в сутки в отношении эффективности предупреждения развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Нагрузочная доза составляла 300 мг клопидогреля (доза 600 мг также допускалась при проведении ЧКВ) или 180 мг тикагрелора. Было доказано, что тикагрелор достоверно снижает относительный риск комбинированной конечной точки (совокупность сердечно-сосудистых смертей, инфаркта и инсульта) у пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

АНА (2012 г.) также рекомендует назначение тикагрелора как альтернативу клопидогрелю. Данная рекомендация обусловлена проблемой снижения ответа на терапию клопидогрелем у некоторых рас и этнических групп, таких как кавказцы, афроамериканцы, азиаты, латиноамериканцы. Клопидогрель это пролекарство требующее двухэтапного процесса трансформации в печени с вовлечением нескольких цитохромов P450. Из них цитохром P2C19 ответственный за первый этап. Его генетический полиморфизм приводит к снижению функций аллелей и, соответственно, снижается образование активного метаболита в печени. Тикагрелор, будучи активным лекарством, не требует подобной трансформации в печени [3].

Прасугрел рекомендовано назначать пациентам с известной анатомией коронарных артерий с запланированным чрескожным коронарным вмешательством при отсутствии противопоказаний [5,6]. Прасугрел в меньшей степени зависит от полиморфизма цитохрома P2C19, чем клопидогрель, но также является пролекарством и метаболизируется в печени системой цитохромов P450. Согласно проведенным клиническим испытаниям TRITON и TRILOGY, терапия прасугрелем в сравнении с клопидогрелем ассоциировалась с достоверно уменьшенными частотами ишемических событий, включая тромбоз стентов, и с увеличенным риском основных (крупных) кровотечений, включая приведшие к смерти фатальные. В целом смертность между группами достоверно не различалась [6,8].

В украинском протоколе лечения больных ОКС без элевации ST отсутствует пункт о применении группы блокаторов рецепторов GP IIb/IIIa, однако в настоящее время эти препараты широко используются в терапии данной нозологии и указаны в украинском руководстве (абсисксимаб, эптифибатид, тирофибан). Эффективность блокаторов рецепторов GP IIb/IIIa у больных ОКС без подъема сегмента ST доказана при проведении транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) со стентированием особенно у пациентов высокого риска с повышенным уровнем сердечного тропонина. Возможно на-

значение препаратов данной группы как второго агента в комбинации с аспирином при проведении двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском, повышением сердечных тропонинов, сахарным диабетом или перед процедурой ТБКА со стентированием. В ряде исследований показана эффективность тирофибана и эптифибатида в отличие от абциксимаба даже в случаях, когда ТБКА не проводили.

По украинским рекомендациям тройная терапия клопидогрелем, аспирином, антикоагулянтами должна проводиться только в случае бесспорных показаний после оценки риска развития кровотечений.

Обязательным компонентом терапии при ОКС являются антикоагулянты. Они эффективны в дополнение к антитромбоцитарным препаратам и такая комбинация более эффективна, чем каждый препарат в отдельности. При использовании любых антикоагулянтов возрастает риск кровотечения, поэтому прежде следует оценить риск кровотечений (шкала CRUSADE) и риск развития тромбозов. Некоторые антикоагулянты исследовались у больных с ОКС без подъема сегмента ST, в частности нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин (эноксапарин), ингибитор активированного X (Ха) фактора свертывания крови (фондапаринукс натрия), прямой ингибитор тромбина (бивалирудин) и антагонисты витамина К.

Назначение фондапаринукса пациентам с ОКС без элевации сегмента ST в руководствах ESC, ACCF/AHA классифицировалось как рекомендация класса I. Кроме того, эксперты считают, что по сравнению с другими антикоагулянтами, фондапаринукс является лучшим препаратом выбора, особенно у пациентов с высоким уровнем риска развития кровотечений. Фондапаринукс как препарат первого выбора был рекомендован больным с высоким и средним геморрагическим и низким тромботическим риском.

Эноксапарин предпочтительнее у больных с низким геморрагическим и высоким тромботическим риском [9]. Бивалирудин не рекомендуют для рутинного назначения в лечении ОКС без элевации ST, но показан при ранней инвазивной стратегии в комбинации с блокаторами рецепторов GP IIb/IIIa как альтернатива гепарину у пациентов с высоким риском развития кровотечений.

В Украине в протоколе лечения ОКС без подъема ST антикоагулянтная терапия ограничена применением нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов.

По данным крупных исследований, бета-адреноблокаторы (БАБ) значительно уменьшают риск последующего развития инфаркта миокарда у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Антиишемический эффект связан с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Кроме того, БАБ предотвращают опасные нарушения ритма сердца.

Бета-адреноблокаторы показаны всем больным с ОКС без подъема ST при отсутствии противопоказаний. Предпочтительно назначение препаратов без внутренней симпатомиметической активности (метопролол) перорально. ESC в своих рекомендациях в сравнении с отечественными более осторожно подходит к внутривенному назначению БАБ при ОКС, подчеркивая конкретные показа-

ния к данному способу введения препаратов, а именно: стабильная гемодинамика, гипертензия и/или тахикардия, класс по Killip<III.

Крупные исследования показали, что нитраты не влияют на прогноз у больных с ОКС без элевации сегмента ST, поэтому показания для назначения нитратов только клинические: сохраняющиеся ангинозные боли, признаки сердечной недостаточности, неконтролируемая артериальная гипертензия. Терапевтические преимущества нитратов (нитроглицерин) и похожей группы препаратов сиднониминов обусловлены их влиянием на периферический и коронарный кровоток. Они уменьшают преднагрузку на сердце за счет расширения вен, увеличивают коронарный кровоток, уменьшают потребность миокарда в кислороде.

По протоколу № 436 нитраты и как альтернативу сиднонимины назначают при наличии стенокардии и/или признаков ишемии миокарда. В украинских рекомендациях применение нитратов описано более подробно и приближено к стандартам ESC, АНА. В зависимости от клинической ситуации, при отсутствии противопоказаний нитраты назначают сублингвально либо внутривенно, титруя до исчезновения симптомов ишемии или возникновения нежелательных эффектов таких как гипотензия, головная боль.

Одновременное применение с вазодилататорами, гипотензивными лекарственными средствами, ингибиторами АПФ, БАБ, блокаторами кальциевых каналов, прокаинамидом, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, диуретиками, а также этанолом усиливает гипотензивный эффект. На фоне хинидина и новокаинамида может возникнуть ортостатический коллапс. Назначение с дигидроэрготамином может привести к повышению его концентрации в крови и к повышению артериального давления (повышение биодоступности дигидроэрготамина). Одновременное назначение нитроглицерина и гепарина снижает эффективность последнего, что может потребовать увеличения дозы (после отмены препарата может потребоваться снижение дозы гепарина). Противопоказано назначение нитратов после приема силденафила в последние 24-48 ч в связи с возможностью развития тяжелой артериальной гипотензии.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) обычно назначают при сохранении симптомов и отсутствии эффекта от нитратов и БАБ, назначенных в полной дозе, или при наличии противопоказаний к этим препаратам. Механизм действия БКК заключается в связывании с альфа<sub>1</sub> субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа (медленно инактивируемых) и их неконкурентном блокировании. Нифедипин и другие дигидропиридиновые БКК связываются с одним из рецепторов кальциевых каналов, тогда как дилтиазем и верапамил – с близко расположенным, но иным рецептором. Блокада обеспечивает уменьшение частоты открытия кальциевых каналов в ответ на деполяризацию. Это приводит к снижению трансмембранного потока ионов кальция.

Метаанализ эффектов БКК у пациентов с нестабильной стенокардией свидетельствует, что эти препараты не предотвращают развития острого инфаркта миокарда и не уменьшают смертность [УКРРУКОВ]. Больным с сохраненной функцией миокарда левого желудочка, нормальной АВ-проводимостью и рит-

мом лучше назначать недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил).

ББК – это препараты выбора при вазоспастической стенокардии.

Следует избегать дигидропиридинов короткого действия (нифедипин), они ухудшают прогноз у больных ОКС. Данное положение относится к рекомендации ESC класса IIIb. Дигидропиридины ретардного действия не должны назначаться без БАБ.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в ряде исследований проявили свое вазо- и кардиопротективное действие. Также ингибиторы АПФ обладают антиатеросклеротическим действием, оказывают модулирующее влияние на баланс фибринолитической системы, снижают сосудистое сопротивление, улучшают функцию эндотелия и имеют антипролиферативный эффект.

Согласно украинским рекомендациям пациентам с ОКС без подъема ST ингибиторы АПФ показаны при наличии острой дисфункции левого желудочка, застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета, нефропатии, артериальной гипертензии, которая не контролируется приемом нитратов и БАБ. В украинском протоколе лечения препараты данной группы находятся в разделе «Перечень и объем медицинских услуг дополнительного ассортимента» с указанием на их применение при артериальной гипертензии, а в украинских рекомендациях уже более конкретно описано место ингибиторов АПФ в терапии ОКС без элевации ST длительно после выписки. Полезное действие ингибиторов АПФ не ограничивается исключительно контролем артериального давления, а связано также со стабилизацией атеросклеротической бляшки. Согласно рекомендациям ESC, ACCF/АНА ингибиторы АПФ назначают в течение 24 часов пациентам с застоем в легких или левожелудочковой недостаточностью при отсутствии гипотензии и противопоказаний. Также ингибиторы АПФ следует назначать для вторичной профилактики ишемических событий пациентам с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом при отсутствии противопоказаний. Рекомендованы рамиприл и периндоприл, так как их эффективность доказана [4, 5, 9].

Как альтернативу ингибиторам АПФ можно использовать блокаторы ангиотензиновых рецепторов (валсартан, олмесартан, кандесартан), но не применять их одновременно.

Статины играют важную роль в терапии ОКС без подъема ST. В украинском приказе № 436 назначение статинов находится в разделе «Перечень и объем медицинских услуг дополнительного ассортимента» с указанием на то, что данная группа лекарственных средств должна быть назначена при повышении уровня общего холестерина более 5 ммоль/л. В остальных руководствах и рекомендациях, в частности украинских, американских, европейских, статины – обязательный компонент терапии пациентов с ОКС без подъема ST вне зависимости от уровня холестерина при отсутствии противопоказаний.

Раннее назначение статинов с первых дней от момента госпитализации дает лучшие результаты по сравнению с отсроченным назначением. Важно подчеркнуть, что статины значительно снижают смертность у больных как с высо-



ким, так и с умеренным повышением холестерина. Необходимо последовательно добиваться достижения целевых уровней холестерина, которые после перенесенного ОКС без подъема сегмента ST составляют: общий холестерин менее 4,0 ммоль/л, холестерин ЛПНП 1,8 ммоль/л [9, 10, 11].

Есть множество различных мнений о целесообразности назначения того или иного лекарственного средства, но существуют международные рекомендации, которые были составлены ведущими специалистами на основе большой доказательной базы и клинического опыта с одной стороны и протоколы лечения как медицинский правовой документ с другой.

### Литература

1. Российский кардиологический журнал, 2013; 2(100), приложение 1.
2. О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк, Я.В. Дикун, Б.І. Голобородько, В.З. Нетяженко, І.К. Следзевська, Ю.М. Соколов, В.К. Тащук, В.О. Шумаков. Ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевачії сегмента ST Рекомендації Асоціації кардіологів України 2007.
3. [Guideline] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 14;60(7):645-81. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.004. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22809746 [PubMed – indexed for MEDLINE]
4. R. Scott Wright, MD, FACC, FAHA; Charles R. Bridges, MD, ScD, FACC, FAHA; Donald E. Casey, Jr, MD, MPH, MBA, FACP, FAHA; Steven M. Ettinger, MD, FACC; Francis M. Fesmire, MD, FACEP; Theodore G. Ganiats, MD; Hani Jneid, MD, FACC, FAHA; A. Michael Lincoff, MD, FACC; Eric D. Peterson, MD, MPH, FACC, FAHA; George J. Philippides, MD, FACC, FAHA; Pierre Theroux, MD, FACC, FAHA; Nanette K. Wenger, MD, MACC, FAHA; James Patrick Zidar, MD, FACC, FSCAI. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):1920-1959. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.009
5. [Guideline] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* Aug 14 2007;116(7):e148-304. [Medline].
6. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G.,

- Gibson C.M., Antman E.M.; TRITON-TIMI 38 Investigators. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
7. Long-Term Cardiovascular Risk of NSAID Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study
  8. Hughes S. TRITON-TIMI 38: What role for prasugrel in ACS? [www.theheart.org](http://www.theheart.org). November 5, 2007
  9. *European Heart Journal* (2011) 32, 2999-3054.
  10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. Jan 20 2011;364(3):226-35. [Medline].
  11. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. Dec 15 2009;54(25):2358-62.[Medline].

## **СБАЛАНСИРОВАННАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ СТЕРОФУНДИН® И ТЕТРАСПАН®**

Войновский Ю.В.<sup>1</sup>, Курбанов Р.Р.<sup>2</sup>, Морозов А.С.<sup>2</sup>,

Олжаев С.Т.<sup>1</sup>, Шамсутдинов Д.Я.<sup>2</sup>

Алматинский региональный онкологический диспансер,<sup>1</sup>

Городская больница скорой неотложной помощи, г. Алматы<sup>2</sup>,

Республика Казахстан

Инфузионная терапия является одним из основных компонентов анестезиологического пособия и послеоперационного ведения пациента не только в отделениях реанимации, но и при дальнейшем лечении больных. Но она может дать оптимальный эффект только при чётком понимании механизмов её действия.

Первоочередная задача инфузионной терапии во время оперативного вмешательства – обеспечение пациента водой и элетролитами с учётом физиологических потребностей до и во время операции. Перед операцией больной не ест и не пьёт с вечера. Даже у здорового человека облигатные потери воды составляют в среднем 15 мл/кг., т.е. до 1250 мл (потери с мочой, дыханием, перспирацией и стулом). У большинства больных перед анестезией имеется относительная гиповолемия, являющаяся предпосылкой для развития гипотензии после вводной анестезии [1,2,3]. Большие по объёму операции сопровождаются кровопотерей в той или иной степени. Перспирация из зоны операции так же является источником водных потерь.

Сбалансированная инфузионная терапия занимает важное место в профилактике и лечении периоперационных осложнений, наиболее грозным из которых по праву считается нестабильная гемодинамика. Таким образом, рациональная инфузионная терапия является важнейшим компонентом анестезиологического пособия, поддерживающим гомеостаз [4].

**Проведём небольшой экскурс в историю инфузионной терапии.**

Первая внутривенная инфузия в форме прямой гемотрансфузии проведена в 1492 году римскому папе Иннокентию VIII. Погибли и три донора, и реципиент. Ненадолго пережил их и врач, имя которого осталось неизвестным [5].

В 1832 году английский врач Thomas Latta введя в подкожную вену руки 3,4 литра жидкости больной холерой с критическим обезвоживанием добился временного улучшения состояния, однако через 5 часов больная погибла. Это был нестерильный раствор NaCl и NaHCO<sub>3</sub> с примерным содержанием (моль/л) Na<sup>+</sup> 58, Cl<sup>-</sup> 49, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 9 и осмолярностью 116 мосм [6,7].

В 1881 году Albert Landerer впервые применил 0,9% раствор поваренной соли, где по 154 ммоль/л ионов натрия и хлора практически обеспечивают изотоничность. Отсюда происходит название «изотонический» и даже «физиологический» раствор, хотя он слегка гипертоничен, а концентрация ионов натрия несколько, а хлора значительно выше, чем в плазме крови. Это означает, что чем больше объём инфузии, тем вероятнее развитие метаболического ги-

перхлоремического ацидоза [8]. Введение жидкости неизбежно снизит концентрацию бикарбоната, создавая дилуционный ацидоз [9].

На следующий год Sydney Ringer добавил в рецептуру Ландерера хлориды калия и кальция, уменьшив содержание натрия хлорида [10].

1932 год. Alexis Frank Hartman ввёл в раствор Рингера лактат в качестве носителя резервной щелочности. Таким образом в растворе Хартмана присутствуют все необходимые ионы и носитель резервной щелочности – лактат. На первый взгляд идеальный раствор. Но он содержит 130 ммоль/л натрия, в связи с чем гипотоничен. Гипотонические растворы противопоказаны в нейрохирургии в связи с риском отёка головного мозга [11]. Ещё больше ограничивает его применение отрицательные свойства лактата – непредсказуемый метаболизм в случае нарушения функции печени [12], вероятность развития интерстициального отёка головного мозга [13], усиление агрегации форменных элементов крови [14], увеличение метаболического потребления кислорода [15]. Разумеется, его нельзя применять при лактат-ацидозе.

Казалось бы, проще всего добавить в инфузионный раствор бикарбонат натрия – вот тебе и донатор  $\text{HCO}_3$ . Однако бикарбонат натрия в обычных растворах трудно сохранить, так как быстро образуется осадок карбоната кальция. Лактат при достаточной скорости аэробного окисления быстро метаболизируется в бикарбонат, увеличивая буферную ёмкость крови, компенсируя ацидоз. При недостаточности окислительного фосфорилирования в условиях гипоксии этот предшественник бикарбоната усугубляют лактатный ацидоз.

Приблизительно за 30 минут инфузионный кристаллоидный раствор равномерно распределяется между плазмой крови и межклеточной жидкостью, причём в сосудистом русле остаётся не более 20% инфузироваемого объёма. При переливании 5% раствора глюкозы (Biedl, Krause, 1896) глюкоза перемещается в клетки (при отсутствии сахарного диабета), а чистая вода равномерно распределяется между плазмой, внеклеточными и внутриклеточным пространством. Более 60% инфузироваемого объёма окажется в клетках, около 30% во внеклеточном пространстве и 7% останется в сосудистом русле.

Таким образом, для того, чтобы поддерживать внутрисосудистый объём для достижения нормоволемии и гемодинамической стабильности при помощи кристаллоидов, придётся ввести примерно в 4 раза больше жидкости, чем предполагаемый внутрисосудистый дефицит. В англоязычной литературе для описания проблем чрезмерного введения кристаллоидов с целью поддержания кровообращения в условиях его недостаточности применяется термин «HAGIE» (Hospital Acquired Generalised Interstitial Edema - ятрогенный генерализованный интерстициальный отёк). При показаниях к переливанию препаратов крови или коллоидов заменить их кристаллоидами невозможно [4].

### **Сбалансированный электролитный раствор**

На данный момент единственным кристаллоидом, отвечающим всем требованиям инфузионной терапии с точки зрения сбалансированности по электролитному составу и содержанию донаторов резервной щёлочности, зарегистрированным в Республике Казахстан, является Стерофундин изотонический® (Б.Браун, Германия).

**Стерофундин изотонический® – изоонкотический, иононный,  
изотоничный раствор**

Состав Ммоль/л	Стерофундин изотонический	Плазма	0,9% натрия хлорид
натрий	140	142	154
калий	4	4,5	-
кальций	2,5	2,5	-
магний	1,0	0,85	-
хлор	118	105	154
НСО <sub>3</sub>	-	24	-
лактат	-	1,5	-
ацетат	24	-	-
малат	5	-	-

Кроме электролитов, сбалансированный электролитный раствор содержит донаторы резервной щёлочности - ацетат(уксусная кислота) и малат (L-яблочную кислоту). Эти анионы метаболизируются с получением НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>. Потенциальный избыток оснований данного сбалансированного электролитного раствора(BE pot) равен 0 ммоль/л. Это означает, что после введения Стерофундина® и метаболизма ацетата и малата не изменяется кислотно-основной баланс.

Ацетат и малат преобразуются в бикарбонат в клетках всех тканей организма, поэтому их метаболизм не замедляется у тяжёлых пациентов и у пациентов с нарушением функции печени, полностью метаболизируются в эквивалентное количество бикарбоната. Малат требует для преобразования в бикарбонат в 2 раза меньше кислорода, чем лактат и повышает биодоступность сукцината в клетке, будучи инфузионным антиоксидантом и антигипоксантом, так как является энергетическим субстратом цикла Кребса и субстратом цикла синтеза мочевины, что усиливает детоксикационную функцию печени [16, 17, 18, 19, 20].

Все инфузионные растворы, не содержащие физиологического буферного бикарбоната, вызывают гемодилюционный ацидоз. Если уровень метаболизируемых анионов в инфузионном растворе превысит уровень, требуемый для достижения нейтральности, то разовьётся инфузионно-индуцированный или реактивный алкалоз. Наличие метаболического ацидоза или алкалоза требует медикаментозной коррекции и дополнительных материальных затрат. Метаболический алкалоз всегда ятрогенный. При рН 7,58 и выше летальность пациентов составляет примерно 50% [21].

Стерофундин изотонический® предотвращает изменение рН, развитие гиперхлоремии и уменьшение буферной ёмкости крови.

Таким образом, Стерофундин изотонический® незаменим при необходимости переливания больших количеств жидкостей, особенно в случае экстренного начала инфузионной терапии, когда ещё нет лабораторных данных паци-

ента, когда инфузионную терапию вынуждены проводить врачи, не имеющие достаточной подготовки в этой области и в условиях отсутствия лабораторного контроля водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.

### **Сбалансированность коллоидов**

Среди плазмозаменителей чаще всего применяются препараты гидрооксипропилированного крахмала (ГЭК). Преимущества и недостатки различных препаратов ГЭК, показания и противопоказания к их применению достаточно полно освещены в литературе [1,2,3,4,].

В настоящее время в Республику Казахстан поставляются ГЭК 450\0,7, ГЭК 200\0,5 и ГЭК 130\0,42. До недавнего времени все растворы коллоидов, поставляемые в республику, были изготовлены на 0,9 % растворе натрия хлорида.

А нужна ли сбалансированность электролитного состава коллоидному раствору?

*Таблица 2*

### **Максимальная дозировка коллоидных растворов**

Коллоид	Разрешённая дозировка	Основа раствора
6% ГЭК 130\0,42	50 мл\кг	0,9% натрия хлорид
6% ГЭК 200\0,5	33 мл\кг	0,9% натрия хлорид
6% ГЭК 450\0,7	20 мл\кг	0,9% натрия хлорид
4% сукцинированный желатин	200 мл\кг	0,9% натрия хлорид

Как видно из таблицы, при разрешённой дозировке до 50мл/кг для 6% ГЭК 130/0,42 пациенту массой тела 70 кг возможно, при необходимости, ввести до 3,5 литра данного коллоида. Так как основой для него выступает 0,9% раствор натрия хлорида, то будут развиваться все те отрицательные моменты, о которых говорилось ранее (гиперхлоремия, гиперхлоремический и дилуционный ацидоз).

С появлением на рынке РК препарата Тетраспан® (Б.Браун, Германия), представляющего собой тот же Венофундин® (ГЭК 130/0,42), приготовленный на сбалансированном электролитном растворе, максимально приближённом к плазме крови (Стерофундин-изотонический®), стало возможным избежать многих негативных последствий массивной инфузионной терапии.

*Таблица 3*

### **Тетраспан 6 – изоонкотический, изоионный, изотоничный 6% раствор ГЭК 130/0,42**

Состав Ммоль/л	Тетраспан 6	Плазма	ГЭК 130/0,42 + 0,9% натрия хлорид
натрий	140	142	154
калий	4	4,5	-
кальций	2,5	2,5	-

Состав Ммоль/л	Тетраспан 6	Плазма	ГЭК 130/0,42 + 0,9% натрия хлорид
магний	1,0	0,85	-
хлор	118	105	154
НСО <sub>3</sub>	-	24	-
лактат	-	1,5	-
ацетат	24	-	-
малат	5	-	-
коллоид	ГЭК 130\0,42 60	Альбумин 30-52	ГЭК 130\0,42 60

Стерофундин-изотонический® и Тетраспан® при совместном применении не только предотвращает изменение рН, развитие гиперхлоремии и уменьшение буферной ёмкости крови [4], но и минимально влияют на функцию почек [22, 23] и систему гемостаза [24].

### **Эффективность сбалансированной инфузионной терапии**

Применение сбалансированной инфузионной терапии с использованием сбалансированного кристаллоида и сбалансированного коллоида имеют преимущества перед традиционным несбалансированным режимом:

1. Влияние на гемостаз минимально при сравнении с несбалансированным режимом *in vitro* [24,25].
2. При сбалансированном режиме показатели электролитов, рН и ВЕ достоверно меньше изменяются [22].
3. У пациентов пожилого возраста сбалансированный режим оказывает значительно меньшее влияние на уровень изменения ВЕ, функцию эндотелия сосудов, развитие системного воспалительного ответа, функцию почек [26].

### **Выводы**

В мировой практике происходит постепенный, но неизбежный переход от традиционного режима инфузионной терапии, основанного на использовании 0,9% раствора натрия хлорида к режиму, в котором применяются растворы, сбалансированные по составу, максимально приближённые к составу плазмы крови и содержащие донаторы резервной щёлочности.

### **Литература**

1. Франке Р. Восполнение объема циркулирующей крови с использованием коллоидных растворов. // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - 3. - С. 70-76.
2. Arturson G. Thorent L. Fluid therapy in shock // World J. Surg. - 1983. - Vol. 7 / - 573-580.
3. Савченко В.П., Савченко Т.В., Терапия критических состояний. Стратегия и тактика. - М., 2004 г.
4. Решетников С.Г., Бабаянц А.В., Проценко Д.И., Гельфанд Б.Ф. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // Интенсивная терапия, 2008, №1(13) стр. 35-49.
5. Cosnett JE. The origins of intravenous fluid therapy. Lancet 1989; 768-71
6. Latta T. Relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. Lancet 1831; 2: 274-7

7. O Shaughnessy W. Proposal of a new method of treating the Blue Epidemic Cholera by the injection of highly-oxygenised salts into the venous system. *Lancet* 1831;366-71.
8. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. М: Медицина, 2005.
9. Lang W, Zander R. Prediction of delusional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol* 2005;98:62-71.
10. Ringer S. Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. *J Physiol* 1883-1884;4:29-42. 222-5.
11. Hennes H-J: Schadel-Hirn-Trauma. In: *Neroanasthesie* (J-P Jantzen, W Löffler, Eds.)
12. Berry M.N. The liver and lactic acidosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1967;60:1260-1262
13. Siegal G., Agranoff B., Albers R.: *Basic Neurochemistry* (molecular, cellular and medical aspects), 5th ed., Copyright 1994, Raven Press, N-Y, 1080 p.
14. Zander R. *Fluid Management*. 2009. P. 26.
15. Ahlborg G. Hagenfeldt L., Wahren J. Influence of lactate infusion on glucose and FFA metabolism in man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1976;36:193-201.
16. Барышев Б.А., Айламазян Э.К. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений. СПб. «Издательство Н-Л», 2006, стр. 19-21.
17. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови.: Справочник для врачей. СПб.: 2005, стр. 160.
18. Шульпекова Ю.О. Печёночная энцефалопатия и методы её коррекции. *Consilium medicum*. Том 07, № 1 \ 2005, стр. 9.
19. Kuze S., Ito Y., Miyahara N.: Expiration of radioactive carbon dioxide by rat after administration of isotopic lactate and acetate. *Acta Medica Biologica* 1986;34:93-102.
20. Zander R.: Physiologie und Klinik des extrazellulären Bicarbonat-Pools: Pladoyer für einen bewussten Umgang mit HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20:217-235.
21. Wilson R. F, Gibson D, Percinel A. K et al. Severe alkalosis in critically ill surgical patients // *Arch. Surg.* -1972. -105. -197-203.
22. Bold J. et al. Plasma adapted volume replacement with a new balanced hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery // *European Journal of Anesthesiology*, 2006.00:1-9,
23. Bold J. et al. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation, and kidney integrity in elderly cardiac surgery patients // *Intensive Care Med.* Springer – Verlag, 2008.
24. Bold J. et al. A new plasma adapted hydroxyethyl starch preparation: in vitro coagulation studies using thrombelastography and whole blood aggregometry // *International Anesthesia Research Society*. Vol. 104. № 2. Febr. 2007.
25. Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, И.И. Дементьева «Агрегация эритроцитов: роль в патологии и пути профилактики. Пособие для врачей». Москва. 2010.
26. Boldt et al., *Intensiv Care Med* 2008; DOI 10.1007/s00134-008-1287-1.



# **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОНКОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ**

Войновский Ю.В.<sup>1</sup>, Нурланова Г.Н.<sup>1</sup>, Тельгозин Е.Т.<sup>1</sup>

Абдуллаев А.Н.<sup>2</sup>, Пархатова Г.А.<sup>2</sup>, Сазанов Е.О.<sup>2</sup>

ГКП на ПХВ Алматинский региональный онкологический диспансер

ГКП на ПХВ Алматинская многопрофильная клиническая больница

В течении периоперационного периода отмечается значительное напряжение всех органов и систем организма с наибольшей нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. Активация симпатoadренальной системы ведёт к нарастанию числа сердечных сокращений и повышению артериального давления, что увеличивает потребность миокарда в кислороде. При скомпрометированном коронарном кровотоке, пороках сердца, гипертрофии миокарда в условиях тахикардии и гипертензии значительно возрастает риск развития ишемии миокарда [1, 2].

С увеличением в последнее время количества, объёма и длительности оперативных вмешательств в онкологии у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, эта проблема становится особенно актуальной.

Онкологические пациенты значительно отличаются от соматических больных, готовящихся к оперативным вмешательствам, по показателю эмоциональной лабильности [3]. Анестезиологу в онкологической клинике приходится чаще сталкиваться с гипердинамической реакцией кровообращения (ГРК), чем в общей хирургической.

Гипердинамическую реакцию кровообращения чаще всего купируют повышением дозировок вводимых анестетиков, что патогенетически не обосновано. В настоящее время для купирования периоперационной тахикардии и гипертензии применяются нитраты, антагонисты кальция и бета-блокаторы.

Нитраты эффективно купируют гипертензию, но вызывают тахикардию, снижают диастолическое давление, ответственное за коронарный кровоток, вызывая при наличии артериовенозного шунтирования «синдром обкрадывания».

Антагонисты ионов кальция (верапамил) оказывают выраженное гипотензивное действие, однако у онкобольных, в большинстве своём имеющих исходную гиповолемию, могут способствовать развитию тяжёлой гипотонии.

Бета-блокаторы блокируют  $\beta$ -адренорецепторы, снижая эффекты катехоламинов, оказывая отрицательный хронотропный эффект. При снижении частоты сердечных сокращений уменьшается потребление кислорода миокардом.

В анестезиологии длительное время применялся препарат пропранолол (обзидан), имеющий форму, пригодную для внутривенного введения. Неселективный  $\beta^1$  и  $\beta^2$  -адреноблокатор с периодом полувыведения 3-5 часов в последнее время исчез с рынка СНГ.

$\beta^1$  -адреноблокатор метопролол в таблетированной форме давно и успешно применяется в кардиологии.

С появления с января 1012 года в Республике Казахстан инъекционной формы метопролола (беталок®, AstraZeneca), стало возможным корректировать гипердинамическую реакцию системы кровообращения в периоперационном периоде на современном уровне.

Общие показания к применению метопролола (раствора для внутривенного введения):

1. наджелудочковая тахикардия;
2. профилактика и лечение ишемии миокарда, тахикардии при инфаркте миокарда и при подозрении на него [4].

В периоперационном периоде метопролол может также применяться в следующих случаях:

1. Исходная гипертензия и тахикардия у эмоционально лабильных больных.
2. Профилактика ГРК при отмене таблетированных  $\beta$ -адреноблокаторов перед операцией.
3. ГРК при вводной анестезии и интубации трахеи. Колебания гемодинамики при вводной анестезии и интубации не всегда коррелируют с уровнем анестезии, а зависят от индивидуальных особенностей компенсаторно-приспособительных реакций [5, 6].
4. ГРК в ответ на нахождение в дыхательных путях интубационной трубки.

Практика экстубации больных после достижения больными уровня адекватного сознания связана с отсутствием в практической работе возможности мониторинга нервно-мышечного блока и опасна у пациентов с недостаточностью коронарного кровотока. Применение в данной ситуации гипотензивных препаратов может вести к гипотонии после экстубации.

Цель работы

Оценить эффективность метопролола (формы для внутривенного введения) при проведении анестезиологического пособия у онкохирургических больных с гипердинамической реакцией системы кровообращения.

Материалы и методика

С января по май 2012 года в Алматинском региональном онкологическом диспансере метопролол применялся у 16 пациентов.

Возраст больных от 36 до 76 лет. Распределение больных по характеру оперативного вмешательства представлено в таблице 1.

*Таблица 1*

### **Характер оперативного вмешательства**

Операция	Количество больных
Тиреоидэктомия	2
Гастропленэктомия, ЛД-Д2	3
Радикальная мастэктомия	4
Передняя резекция прямой кишки	2
Гемиколэктомия	2
Операция Дюкена	1
Операция Гартмана	2

Женщин было 10 (62,5%), мужчин 6 (37,5%). Четверо больных (25%) получали в течение длительного времени таблетированный метопролол.

Все больные в данном наблюдении имели сопутствующую патологию. Распределение больных по характеру сопутствующей патологии представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных по сопутствующей патологии**

Артериальная гипертония	11
Ишемическая болезнь сердца	12
Сахарный диабет	4
Тиреотоксикоз	2
Хронический бронхит	4
Варикозная болезнь	2

Большинство больных (87,5%) имели сочетание двух и более сопутствующих заболеваний.

Девять больных (56,25%), несмотря на проведённую подготовку (атадекс 50 мг внутрь перед сном) и премедикацию (промедол 20 мг, димедрол 10 мг, реланиум 10 мг) при поступлении в операционную отмечалась ГРК.

У 7 пациентов (43,75%) отмечалась ГРК после вводной анестезии и интубации при исходной нормодинамической реакции кровообращения.

У одной больной (6,25%), до операции получавшей метопролол в таблетках, отмечалась и исходная ГРК, и ГРК после интубации.

Метопролол применялся при систолическом АД 160 мм рт. ст. и выше и пульсе 106 ударов в минуту и выше. Разведённый метопролол (1 мг препарата + 9 мл 0,9% натрия хлорида) вводился дробно по 0,2-0,5 мг до достижения целевых показателей давления и пульса, т.е. снижение пульса до 80-90 уд. в минуту и систолического АД до 120-130 мм рт. ст. Средний расход препарата составил 2,2 мг (рекомендуемая средняя доза 10-15 мг, максимальная доза составляет 20 мг). У всех пациентов проводился мониторинг артериального давления неинвазивным способом, частоты сердечных сокращений, сатурации венозной крови и ЭКГ при помощи мониторов «Mindray PM 7000». У двух пациентов с исходной ишемией миокарда отрицательной ЭКГ динамики не отмечено.

Анестезиологическое пособие после применения метопролола отличалось стабильностью основных показателей гемодинамики (систолического давления и пульса) на фоне применения расчётных дозировок анестетиков.

Применение метопролола при ГРК в течение анестезиологического пособия повышает безопасность больных.

Контрольная группа больных в данном исследовании отсутствует, поскольку на рынке Республики Казахстан нет инъекционной формы препарата с аналогичными или близкими свойствами.

## Выводы

$\beta^1$ -адреноблокатор метопролол в инъекционной форме позволяет эффективно снимать гипердинамическую реакцию кровообращения в периоперационном периоде, обусловленные высокой эмоциональной лабильностью пациентов, отменой  $\beta$ -адреноблокаторов перед операцией, манипуляциями при вводной анестезии и интубации трахеи. Применение препарата позволяет надёжно контролировать частоту сердечных сокращений в случае интраоперационного развития наджелудочковых форм тахиаритмий, предотвращает и купирует развившуюся коронарную недостаточность.

Малое количество наблюдений при применении инъекционной формы метопролола не позволяет сделать более глубокие выводы.

## Литература

1. 2009 ACCF/AHA focused update on preoperative beta blockade //J Am Coll Cardiol/-2009.-Vol.54.-№22.-P.2102-2128.
2. Mangano D.T. Preoperative cardiac morbidity / D.T. Mangano// Anesthesiology.-1990.-Vol.72.-P.153-184.
3. Русина Н.А. Адаптационные ресурсы пациентов онкологической клиники. Bulletin of Medical Internet Conferences, 2011.Vol.1.issue 7,P 92-94.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕТАЛОК®.
5. Capuzzo M. Hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: etiologica or symptomatic prevention?/M/Capuzzo,M.Verri,R.Alvisi // Minerva Anesthesiol.-2010.-Vol.76.-№3.-P.173-174.
6. White P.F. Fast-track anesthetic technigues for ambulatory surgery/ P.F.White, M. Eng//Curr OpinAnaesth.- 1998.-Vol.89.- P.1052-1059.

# ВИВЧЕННЯ НООТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛОДІВ УНАБІ

Джан Т.В.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Унабі була окультурена в древності і широко поширена в країнах Південної і Східної Азії, на півдні Європи, в Японії, Австралії. Культивується на Кавказі і в Центральній Азії. Відомо близько 400 сортів.

Назва рослини *Ziziphus* походить від грецького слова *ziziphon*, яке в свою чергу, було запозичене із перської мови – *zizafun* – народна назва будь-якого їстівного плоду. В культуру як плодові рослини введені три види цього роду: *Zizyphus jujuba* Mill. – унабі, *Zizyphus mauritiana* Lam. – зизифус індійський, або мавританський та *Zizyphus lotus* Lam. – зизифус африканський. Найбільш поширеним є *Zizyphus jujuba* Mill., що походить з Китаю (Східно-Азіатська флористична область).

В Лісостепу України сіянці середньо- та дрібноплідних форм унабі (насіння було завезене з Киргизії), що ростуть з 1981р. на території плодового саду Національному ботанічному саду ім. М.М. Гришка НАН України (НБС), задовільно зимують і плодоносять, хоча насіннєво не розмножуються, пагони їх дуже околючені, плоди дрібні. У середньоплідних форм плоди не дозрівають, тому вони становлять інтерес лише як зимостійкі вегетативні підщепи для сортів та вихідний матеріал для селекції.

Плоди унабі – офіційна сировина в КНР. У відповідності до Фармакопеї КНР основними БАР плодів унабі є тритерпени і тритерпенові сапоніни, С-глікозиди спінозин і свертизин, циклічні нуклеотиди та полісахаридний комплекс зизифус-арабінан. Стандартизація плодів унабі проводиться за вмістом 3-О-*n*-кумаройлалфітолових кислот та ююбозидів А і В [7].

Плоди унабі проявляють гіпотензивну активність, особливо виразний гіпотензивний, ефект плодів унабі спостерігається у хворих з гіпокінетичним типом кровообігу [6]. Заспокійливий ефект у мишей спостерігається при внутрішньоочеревинному і внутрішньошлунковому введенні бутанольного, метанольного або алкалоїд-збагаченої фракції метанольного екстракту плодів. Найбільш активними компонентами виявилися норнуциферин і лізикамін [3-5].

Метою дослідження було проведення порівняльної оцінки ноотропної активності екстрактів плодів унабі. Об'єктом дослідження були плоди чотирьох форм унабі, інтродукованого та одержаного в результаті репродукції інтродукованих форм у НБС, зібрані у вересні 2011 року.

**Матеріали та методи.** Дослідження ноотропної активності було проведене на статевозрілих самцях щурів лінії Вістар масою 190-245 г. Щури лінії Вістар є загальноприйнятим видом лабораторних тварин, який використовують для дослідження ноотропної активності речовин.

Утримання та робота з тваринами проводилася з дотриманням вимог GLP та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших цілей.

Тварини були розміщені в полікарбонатних клітках розміром 580x390x200 мм з кришками із оцинкованої сталі та скляним пляшками для води. У кожній клітці утримувалося по 6 щурів. На кожній клітці була наклеєна етикетка із зазначенням номеру дослідження, виду, статі, номерів тварин та шифру препарату. Експериментальні групи формували з тварин однієї статі за методом рандомізованого вибору. Тварини розподілили на 2 групи. Перша група – інтактні щури (контроль), тварини отримували фізіологічний розчин – 0,1 мл на 100 г, друга група – тварини отримували екстракт плодів унабі щоденно, внутрішньощлунково за допомогою спеціального зонда в дозі 100 мг/кг маси тіла.

Порівняльне вивчення впливу речовин на когнітивно-мністичні функції щурів було проведене при одноразовому та тривалому внутрішньоочеревинному введенні в осінній період року.

Вивчення ноотропної дії за навчанням тварин та консолідацією пам'яті проводили в камері для дослідження умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) з автоматичною реєстрацією часу перебування тварин в світлих та темних відсіках приладу. Отриманні результати піддавалися статистичному аналізу з використанням критерію Стюдента. Достовірність результатів рахувалась при  $p < 0,05$  [2].

#### **Дослід проводили за трьома напрямками.**

**Типізація.** Відбір тварин з присутнім (вираженим) норковим рефлексом. Тварин поміщали в світлий відсік камери, фіксували латентний час (до моменту заходження в темний відсік). Щурів, які не заходили в темний відсік із світлого протягом 3-х експериментальних хвилин або латентний період (ЛП) яких перевищував 120 хв., відсіювали. Під час відбору в групи тварини не одержували удару електричним струмом в темному відсіку.

За три дні до початку навчання була проведена типізація тварин за наявністю у них норкового рефлексу та тварин розподілили між дослідними групами. Відсоток тварин, які були відбраковані та які не переходили до темного відсіку з світлого, втративши природній норковий рефлекс, склав 15%. Також були відбраковані тварини з ЛП понад 120 с.

**Навчання.** За 1 годину до тестування тварини отримували досліджуваний екстракт. Тварину висаджували в світлу камеру і, як тільки вона заходила у темний відсік, вмикали струм (50 Гц, 1,5 А, 1 с) – тварина переходила у світлий відсік. Фіксували час перебування тварини у світлому відсіку. Якщо протягом 3 хв. тварина не заходила у темний відсік, лічильник вимикали.

**Відтворення.** Через 1 годину після навчання тварину знову поміщали в світлий відсік і фіксували латентний період переходу до темного. Тестування припиняли, коли тварина переходила до темного відсіку або якщо не робила цього протягом 3-х хвилин. Відтворення енграми пам'яті фіксували через 24 години, а також на 3-й, 7-й, 14-й та 21-й день при тривалому введенні досліджуваного екстракту.

На 14 добу введення досліджуваних екстрактів була перевірена здатність тварин до тренування та вплив на локомоторну функцію на «ротарод-тесті». Тварин по черзі висаджували на рухомий стрижень. Максимальна тривалість

досліді перебування тварини на стрижні складала шість хвилин. Кількість підходів для тренування (висаджування тварини на стрижень після падіння) максимально складала 10 разів. Якщо тварина пробігала не впавши 6 хвилин, її повторно не висаджували. Якщо час був меншим – тварину знову поміщали на стрижень. Якщо наступного разу тварина перебувала на рухомому стрижні меншу кількість часу. – дослід припиняли, фіксуючи максимальний час перебування тварини на стрижні та кількість підходів.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати щодо впливу досліджуваного екстракту на процеси навчання та відтворення енграми пам'яті наведені в таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Вплив екстракту плодів унабі на процеси навчання та відтворення енграми пам'яті**

Етапи експерименту	Латентний період переходу у темний відсік / % тварин, які не зайшли до темного відсіку в групах				
	Контрольна група	Групи тварин, що вживали екстракт плодів унабі форми			
		1	2	3	4
Навчання	45,8±15,8	44,8±11,0	44,7±10,3	34,5±10,8	50,7±19,1
Відтворення через					
1 год.	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	136,3±28,7 / 66,7%	130,0±32,0 / 66,7%	154,2±25,8 / 83,3%
24 год.	152,7±27,3 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	156,5±23,5 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%
3 дні	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	154,2±25,8 / 83,3
7 днів	171,3±8,7 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%
14 днів	166,7±13,3 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%	152,7±27,3 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%
21 день	153,0±17,1 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%	180,0±0,0 / 100%	152,8±27,0 / 83,3%	180,0±0,0 / 100%

Із даних таблиці видно, що вживання екстракту плодів унабі форми 1 забезпечує 100% запам'ятовування як через 1 годину, так і через 24 години після навчання. Однократне введення екстрактів плодів унабі інших форм виявилось менш ефективне – при введенні екстрактів 2 і 3 дві тварини із шести, а при введенні екстракту 4 одна тварина із шести незапам'ятали, що в темній камері отримували удар електричним струмом, а латентний період зменшився на 53,7 с, 60 с та 25,8 с, відповідно. Проте, наступного дня тварини груп, що вживали екстракти 2 і 4, всі не зайшли до темного відсіку, а в контролі та групі 3 цей показник склав 83,3%. На цьому добу спостереження згасання пам'ятного сліду спостерігається лише в контрольній групі, а в піддослідних тварин наявне відтворення енграми пам'яті.

На 21 добу тривалого введення досліджуваного екстракту у тварин, що приймали екстракт плодів унабі форми 1 утворився міцний слід в пам'яті щодо потенційної небезпеки в темному відсіку камери. Таким чином, екстракт плодів унабі здійснює захисну дію щодо консолідації пам'яті за двома реєстрованими показниками (ЛП переходу та % тварин, не здатних відтворити УРПУ).

Результати вивчення здатності тварин до тренування наведені у табл. 2.

Таблиця 2

**Здатність тварин до тренування та вплив на локомоторну функцію на «ротарод-тесті»**

Група	Тривалість перебування тварини на стрижні, с	Кількість висаджувань при тренуванні
Контроль	288,67±44,59	4,83±1,08
Групи тварин, що вживали екстракт плодів унабі форми		
1	348,33±11,67	2,00±0,45*
2	326,83±19,24	2,83±0,40
3	302,20±25,83	3,40±0,40
4	316,67±43,33	2,67±0,33

\* – вірогідні зміни порівняно з контрольними тваринами

З даних табл. 2 видно, що в групі тварин, які приймали екстракт плодів унабі форми 1, тривалість перебування на стрижні збільшилася на 21%. Тобто, фізична витривалість тварин зростає у порівнянні з контролем. Вживання екстрактів 2, 3 і 4 збільшує цей показник на 13%, 5% і 10% відповідно. Крім того, вживання екстракту плодів унабі форми 1 достовірно знижує кількість підходів при тренуванні тварин відносно контролю. В ході дослідження деякі тварини (2/6) з першого разу «розуміли» принцип роботи «ротарод-тесту» та адаптувалися до його обертання, пробігаючи вище зазначений максимально можливий час. Всі інші екстракти також зменшували кількість підходів при тренуванні, але з меншою ефективністю – у 1,7, 1,4 та 1,8 рази, відповідно при вживанні екстрактів форм 2, 3 і 4.

Таким чином, за результатами вироблення УРПУ, закріплення інформації екстракт плодів унабі форми 1 проявив себе як потенційний ноотропний препарат, забезпечивши 100% запам'ятовування під час навчання та відтворення енграми пам'яті протягом всього періоду тестування. При тривалому введенні екстракт плодів унабі сприяє збереженню та відтворенню енграми пам'яті на фоні поступового згасання в контрольній групі.

Протягом експерименту у тварин контролювали масу тіла, дані наведені у табл. 3.

Як видно з таблиці 3, в контрольній групі тварини за період 21 дня дослідження практично не змінили середньої маси тіла, яка зросла лише на 1,2 г. Найбільший приріст маси становив 11,4 г у групі тварин, що приймали екстракт плодів унабі форми 3. Зазвичай дане збільшення маси є нормальним фізіологічним



показником для щурів, так як в нормі щотижня, при достатньому харчуванні, тварини можуть збільшувати свою вагу в межах 10 г. В групі тварин, що вживали екстракт плодів унабі форми 2, натомість ми спостерігаємо поступову втрату ваги.

Таблиця 3

### Динаміка зміни маси тварин

Група	Середня маса тварин в групі, М±m			
	1 доба	7 доба	14 доба	21 доба
Контроль	223,7±9,5	223,8±9,4	226,0±9,1	224,8±8,6
Групи тварин, що вживали екстракт плодів унабі форми				
1	215,2±9,8	212,3±10,4	219,2±8,4	218,2±9,0
2	232,7±9,6	227,8±7,8	228,0±7,2	226,0±6,9
3	216,8±9,6	214,0±10,8	225,4±11,1	228,2±12,3
4	194,0±3,0	194,8±3,0	198,7±3,3	202,3±3,7

### Висновки

Таким чином, в експериментах на щурах показано, що при внутрішньошлунковому введенні екстракту плодів унабі форми 1 у дозі 100 мг/кг на масу тіла спостерігали значне пригнічення орієнтовно-дослідної поведінки піддослідних тварин, що свідчить про седативну активність. За результатами вироблення умовного рефлексу пасивного уникання та закріплення інформації екстракт плодів унабі також проявив себе як потенційний ноотропний препарат.

У поєднанні із седативною активністю плодів унабі форми 1 [1] можна передбачати можливість використання в медичній практиці цього екстракту для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності у дітей.

### Література

1. Джан Т.В. Седативна активність плодів унабі *Ziziphus jujuba* Mill. / Т.В. Джан, О.Ю. Коновалова // Матеріали III всеукр. наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук». – 2012. – С. 72-74.
2. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
3. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharid / J.G. Jiang, X.J Huang, J. Chen, Q.S Lin // Nat. Prod. Res. – 2007. – Vol. 21. – P. 310-320.
4. Han B.H. Alkaloids are the sedative principles of the seeds of *Ziziphus vulgaris* var. spinosus / B.H. Han, M.H. Park // Arch. Pharmac. Res. – 1987. – Vol. 10. – P. 203-207.
5. Han B.H. Sedative activity and its active components of *Zizyphi fructus* / B.H. Han, M.H. Park // Arch. Pharm. Res. – 1987. – Vol. 10, N 4. – P. 208-211,
6. Mahajan R.T. Phyto-Pharmacology of *Ziziphus jujuba* Mill. A plant review / R.T. Mahajan, M.Z. Chopda // Pharmacogn. Rev. – 2009. – Vol. 3, N 6/. – P. 320-329.
7. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (English edition). Vol.1. – Beijing, 2000. – P. 359-369.

# СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В КАЗАХСТАНЕ

Доскараева А., Джузбаева Ж., Омарова Р.А., Грудько В.А.  
Казахский Национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В последнее время фитохимики, фармакологи и врачи разного профиля проявляют повышенный интерес к изучению и использованию представителей рода эхинацея. Это характерно и для Казахстана, России, Украины, столкнувшихся с проблемой создания новых фитопрепаратов иммуномоделирующего действия. Наиболее внедрён в медицинскую практику вид эхинацеи пурпурной, которая представляет собой большую медицинскую ценность.

*Эхинацея пурпурная* – многолетнее травянистое растение высотой 60–100 см. Широко распространена в Казахстане: растет в диком виде на полях, известняковых пустошах, каменистых холмах, в сухих степях и на сырых богатых почвах, в светлых разреженных лесах, по берегам рек, но всегда на открытых пространствах. Впервые об эхинацеи было упомянуто в сообщении, сделанном Дж.



Ллойдом в 1897 году. Позднее было установлено, что в траве эхинацеи пурпурной содержатся две основные группы биологически активных соединений – фенилпропаноиды (цикориевая кислота (дикофеилвинная кислота), эхинакозид и полисахариды (гетероксиланы, арабиноксиланы, арабинорамногалактаны), которые обладают антимикробным, антибластомным и иммуномодулирующим действием. Применяют траву эхинацеи при простудах, гриппе, инфекци-

ях ушей, заболеваниях мочевого пузыря, мононуклеозе, заражениях крови, болезнях печени, хронических воспалительных процессах, сахарном диабете [1].

Установлено, что большое количество экстрактивных веществ содержится в траве, цветках, корнях и в других частях эхинацеи. Поэтому это лекарственное растительное сырье является перспективным объектом для использования его в разработке новых лекарственных препаратов.

Исходя из сказанного и учитывая факт, что эхинацея произрастает в Казахстане в больших количествах, необходимо изучить, исследовать все ее части, разработать и стандартизировать новые лекарственные формы (или новые лекарственные препараты) с целью дальнейшего их применения в медицине,

что в настоящее время вполне доступно и экономически выгодно для Республики Казахстан[2].

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования служила трава эхинацеи. Для получения экстрактов был использован метод мацерации.

**Результаты и обсуждение.** Спиртовое извлечение эхинацеи пурпурной проводили в соответствии с Государственной фармакопеей XI Республики Казахстан. В качестве экстрагентов использовали 40%, 50% спирт и воду очищенную. В качестве исходного для приготовления указанных концентраций спирта использовали 95 % спирт этиловый. Соотношение спирта этилового и воды для приготовления указанных растворов представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Соотношения спирта 95% и воды для приготовления 40 и 50 % растворов**

Концентрация этилового спирта, %	Количество спирта этилового, 95%, мл	Количество воды очищенной, мл
40	42,1	60,7
50	52,6	50,4

*Методика получения спиртового экстракта.* Вначале измельчили траву эхинацеи в ступке, на электронных весах отмерили 10г измельченной эхинацеи и высыпали все в первую колбу. Еще раз отмерили 10г измельченной эхинацеи, высыпали во вторую колбу.

В первую колбу с сырьем налили 100 мл 40%-го спирта, а во вторую колбу 100 мл 50%-го спирта, тщательно перемешали обе колбы стеклянной палочкой, быстро закрыли крышкой. Полученный спиртовый экстракт поставили в темное место. Экстракт настаивали в темном месте в течение 7 дней при периодическом перемешивании. Затем провели фильтрование с помощью фильтровальной бумаги и отделили жидкую фазу от твердой (рисунок 1) [3].



Рис. 1. Фильтрование 1-го экстракта

Затем провели повторное настаивание для определения оставшихся экстрактивных веществ. Повторную спиртовую экстракцию провели в соответствии с ГФ XI[3]. При фильтровании экстракта получили более светлые жидкости.



1-й экстракт

2-ой экстракт

Рис. 2. Внешний вид экстрактов

*Стандартизация настоек.* При стандартизации настоек изучены следующие качественные показатели: внешний вид (цвет), вкус, запах, концентрация спирта, сухой остаток и содержание тяжелых металлов [2, 3]. Концентрацию спирта, содержание тяжелых металлов и определение сухого остатка производили по приведенным ниже методикам.

В результате стандартизации установлено, что настойки в эхинацеи пурпурной в 40% и 50% спирте имеют зеленовато-желтую окраску и характерный вкус и запах эхинацеи.

Определение концентрации этилового спирта в настойках по температуре плавления проводили следующим образом: в сосуд для кипячения наливали 50 мл соответствующей настойки и для равномерного кипения добавляли несколько кусочков прокаленного фарфора. Сосуд закрывали пробкой с термометром и стеклянным отростком. Термометр располагали таким образом, чтобы его ртутный шарик располагался на 2-3 мм над уровнем жидкости. После этого сосуд с настойкой постепенно нагревали на электроплитке до достижения свободной циркуляции кипящей жидкости.

Когда настойка начинала кипеть, температуру нагрева уменьшали. Через 5 мин после начала кипения, когда температура становилась постоянной, записывали показания термометра. При этом обязательно учитывали показания барометра для последующего расчета температуры при нормальном давлении (на каждый 1 мм рт. ст. вводилась поправка на 0,04 °С). После чего с помощью таблиц определяли процентное содержание спирта в исследуемых настойках.





Для определения сухого остатка брали 5 мл настойки с помощью чистой, сухой пипетки. Помещали её в предварительно высушенную и доведенную до постоянной массы фарфоровую чашку. Затем настойку выпаривали досуха на водяной бане и сушили в сушильном шкафу в течение 2 ч при температуре 100-105 °С до постоянной массы. По разнице масс чашки с сухим остатком и пустой чашки определили количество экстрактивных веществ. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

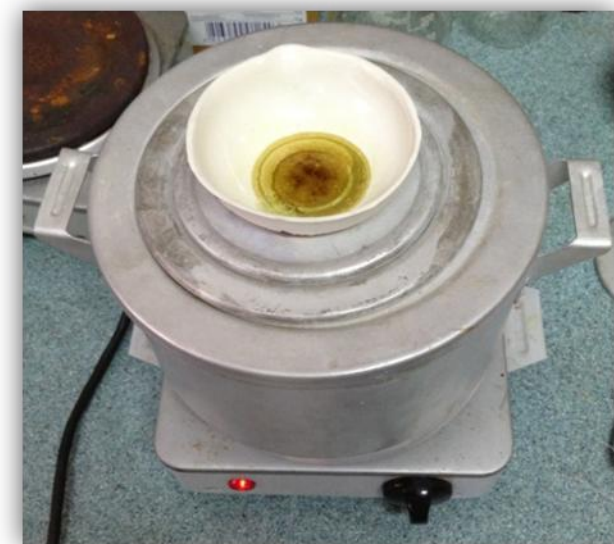
### Количество сухого остатка в приготовленных экстрактах

Экстракт из спирта, %	Пустая чашка, г	Чашка с жидкостью, г	Сухой остаток, г
40	115,40	115,58	0,18
50	59,55	59,79	0,24

Определение тяжелых металлов проводили так: 5 мл настойки выпаривали досуха, прибавляли 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигали и прокаливали. Полученный остаток обрабатывали при нагревании 5 мл насыщенного раствора ацетата аммония, фильтровали через беззольный фильтр, промывали его 5 мл воды и доводили объем водой до 100 мл. К 10 мл полученного раствора добавляли 1 мл разведенной уксусной кислоты, 1-2 капли раствора натрия сульфида, перемешивали и через 1 мин сравнивали с эталоном Б, который состоял из 10 мл 0,00005 %-ного раствора, содержащего ион свинца

и такого же количества реактивов, которые добавляли к испытуемому раствору. Растворы солей свинца в зависимости от концентрации дают с раствором натрия сульфида черный осадок или бурое окрашивание.

Наблюдение окраски растворов проводили по оси пробирок диаметром около 1,5 см, которые были помещены на белой поверхности. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не превышала окраску эталона Б на тяжелые металлы. В эталоне и испытуемом растворе наблюдалось одинаковое буроватое окрашивание, что со-



ответствовало допустимому пределу содержания тяжелых металлов, составляющему 0,001 %.

### Выводы

На основании проведенных исследований было установлено, что, качественные показатели приготовленных настоек соответствуют тем, которые представлены в соответствующей нормативной документации – ГФ XI и ГФ РК [2, 3].

### Литература

1. Лекарства из растений / Под ред. Н.Д. Беклемишева. – Алматы, 2002. – 208 с.
2. Государственная фармакопея СССР. Изд. 11.– М.: Медицина, 1987.– Вып. 2. – 398 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. В 2-х т. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. – Т.1. – 592 с.

## МАСЛЯНЫЕ ЭКСТРАКТЫ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ (*MATRICARIA CHAMOMILLA*)

Жиенбаев Т.М, Курманова А.Е, Омарова Р.А., Бевз Н.Ю.

Казахский Национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Расширение ассортимента современных эффективных и безопасных лекарственных средств может быть достигнуто с внедрением в отечественную медицинскую практику новых лекарственных препаратов на основе природного сырья, в том числе растительного происхождения. Поэтому на сегодняшний день создание новых лекарственных препаратов из растительного сырья является актуальным.

Одним из представителей широко используемого растительного сырья является ромашка аптечная (*Matricaria chamomilla*) – однолетнее травянистое растение с прямостоячим сильноветвистым стеблем, высотой до 35 см. Цветки собраны в корзинки с коническим полым цветоложем. Краевые цветки – белые, язычковые, женские; срединные цветки – желтые, трубчатые, обоеполые. В соцветиях ромашки аптечной содержится эфирное масло (0,2-0,8 %) характерного синего цвета, в составе которого находится хамазулен и другие соединения этого ряда. Эфирное масло обладает дезинфицирующими и противовоспалительными свойствами. Хамазулен мало токсичен, содействует процессам грануляции и эпителизации ран, снимает боль, зуд, стимулирует нарастание соединительной ткани и эпителизацию варикозных и трофических язв ног. В Казахстане встречается как заносное сорное растение в равнинных и предгорных районах юго-востока [1].

В настоящее время ромашка аптечная входит в состав различных лечебно-профилактических препаратов, кремов, зубных паст и т.д., однако возможности её применения не могут быть этим ограничены, особенно в сочетании с другими лекарственными растениями. Поэтому разработка новых лекарственных средств на основе биологически активных веществ, содержащихся как в самой ромашке аптечной, так и в их композициях с биологически активными веществами в других целебных растениях, еще долгое время будет оставаться актуальной задачей.

В связи с указанным, целью исследования явилось разработать новую лекарственную форму на основе ромашки аптечной для профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний.

**Материалы и методы:** объектом исследований являются цветки Ромашки аптечной казахстанского вида. В качестве метода получения экстракта был взят метод мацерации, стандартизация проведена с помощью химического метода.

## Результаты и их обсуждение

*Приготовление масляных экстрактов.* Известно, что масляные экстракты – это извлечения из лекарственного растительного сырья, приготовленные с использованием растительных масел в качестве экстрагентов.

Для приготовления масляных экстрактов был применен метод мацерации [2-4].

На первом этапе сухое растительное сырье (цветки Ромашки аптечной производства «Зерде») было подвергнуто удалению из него механических примесей и сушке. Затем проведено его измельчение. Далее были взяты навески определенной массы на электронных технических весах (2,5 и 5,0 г), которые были помещены в колбы и залиты растительным маслом. Соотношение компонентов экстрактов представлены в таблице.

Таблица

**Соотношения сырье-экстрагент**

Сырье (цветки)	Экстрагент оливковое масло	Экстрагент подсолнечное масло
	1:10	1:10
	1:5	1:5

В качестве экстрагентов были использованы рафинированные подсолнечное и оливковое масла. Поскольку использованные в работе растительные масла имеют относительно высокую вязкость, для интенсификации экстрагирования процесс проводили при нагревании на водяной бане до 40 °С в течение 6 ч.

Процесс экстрагирования проводили в течение 7 дней при комнатной температуре при периодическом перемешивании (см. рисунки 1, 2). Затем масляные экстракты методом фильтрации через многослойные марлевые фильтры были отделены от остатков растительного сырья.



Рис. 1. Колбы с сырьем и экстрагентом





Рис. 2. Нагревание колбы на водяной бане

Органолептический анализ показал, что полученные масляные экстракты представляют собой вязкие жидкости желтоватого цвета. Они не прозрачны – слегка мутноваты вследствие присутствия очень мелких вкраплений исходного сырья. Они имеют характерный вкус ромашки, запах масла (рисунок 3).



Рис. 3. Внешний вид масляных экстрактов

*Стандартизация масляных экстрактов.* Для проведения первичной стандартизации масляных экстрактов были определены кислотное, эфирное число и число омыления [3, 4].

*Кислотное число* – это количество калия гидроксида в мг, необходимое для нейтрализации свободных кислот, содержащихся в 1 г испытуемого вещества.

Для определения кислотного числа брали 10,000 г масляного экстракта (точная навеска) помещали в колбу вместимостью 250 мл и растворяли в 50 мл смеси равных объемов 95 % спирта и эфира, предварительно нейтрализованной по фенолфталеину раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л). Затем прибавляли 1 мл раствора фенолфталеина и титровали при постоянном перемешивании раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с. По формуле вычисляли кислотное число:

$$I_A = \frac{5.610 \times V}{m},$$

где:  $I_A$  – кислотное число, мг;

$V$  – количество 0.1 М раствора калия гидроксида, израсходованное на титрование, в мл;

5.610 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0.1 М раствора калия гидроксида, в мг;

$m$  – масса навески вещества, в г.

В результате исследований было установлено, что значения кислотного числа для экстрактов в:

– масле подсолнечном: соотношение 1:5 – 0,4; 1:10 – 0,7;

– масле оливковом: соотношение 1:5 – 1,1; 1:10 – 1,4.

Видно, что кислотное число экстрактов в оливковом масле выше, чем экстрактов в подсолнечном масле.

*Число омыления* – это количество калия гидроксида, в мг, необходимое для нейтрализации свободных кислот и омыления сложных эфиров, содержащихся в 1 г испытуемого вещества.

Определение числа омыления производили следующим образом 2 г вещества (точная навеска) помещали в колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 25 мл спиртового раствора едкого кали (0,5 моль/л), присоединяли к колбе обратный холодильник, погружали ее в кипящую водяную баню и нагревали в течение 1 ч, регулярно перемешивая путем вращения.

Параллельно нагревали 25 мл спиртового раствора едкого кали (0,5 моль/л). Оба раствора тотчас же после прекращения нагревания разбавляли 25 мл свежeproкипяченной горячей воды, прибавляли по 1 мл раствора фенолфталеина и титровали раствором хлористоводородной кислоты (0,5 моль/л) до обесцвечивания.

Из количества миллилитров раствора хлористоводородной кислоты (0,5 моль/л), израсходованного в контрольном опыте, вычитали количество миллилитров раствора хлористоводородной кислоты (0,5 моль/л), израсходованное на титрование исследуемого вещества. Полученная разность представляет собой количество миллилитров раствора едкого кали (0,5 моль/л), израс-

ходованное на нейтрализацию свободных кислот и кислот, образовавшихся при полном гидролизе сложных эфиров во взятой навеске.

Число омыления вычисляли по формуле:

$$I_s = \frac{28.05 \times (V_2 - V_1)}{m},$$

где:  $V_1$  – объем 0,5 М кислоты хлороводородной, израсходованный на титрование испытуемого вещества, в мл;

$V_2$  – объем 0,5 М кислоты хлороводородной, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в мл;

$m$  – масса навески испытуемого вещества в г;

28.05 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0,5 М кислоты хлороводородной, в мг.

Расчеты числа омыления показали следующее:

– для экстрактов в подсолнечном масле: соотношение 1:5 – 188; 1:10 – 192;

– для экстрактов в оливковом масле: соотношение 1:5 – 190; 1:10 – 196.

Для экстрактов взятого для исследования растительного сырья в оливковом масле значения числа омыления больше, чем для экстрактов этого сырья в подсолнечном масле.

*Эфирное число* – это количество калия гидроксида, в мг, необходимое для омыления эфиров, содержащихся в 1 г испытуемого масляного экстракта. Его определяли титрованием аликвоты экстракта 0,1 моль/л раствором КОН и вычисляли по соответствующей формуле.

$$I_E = I_s - I_A,$$

где:  $I_s$  – число омыления;

$I_A$  – кислотное число.

Рассчитанные значения эфирного числа для исследованных экстрактов:

– экстракты в подсолнечном масле: соотношение 1:5 – 187,6; 1:10 – 191,3;

– экстракты в оливковом масле: соотношение 1:5 – 188,9; 1:10 – 194,6.

Из приведенных данных видно, что значения эфирного числа для экстрактов в оливковом масле выше, чем для экстрактов в подсолнечном масле.

### Выводы

1. Получены экстракты ромашки аптечной в подсолнечном и оливковом маслах при различном соотношении растительного сырья и масла.

2. Проведена стандартизация масляных экстрактов по определению кислотного и эфирного чисел и числа омыления. Установлено, что значения перечисленных показателей для экстрактов в оливковом масле выше, чем таковые для экстрактов в подсолнечном масле.

### Литература

1. Государственная фармакопея СССР. Изд. 11.– М.: Медицина, 1987.– Вып. 2. – 398 с.
2. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям: Учебное пособие / В.А. Быков, Н.Б. Демина, С.А. Скатков, М.Н. Анурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 304 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. В 2-х т. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – Т.1. – 592 с.
4. Лекарства из растений / Под ред. Н.Д.Беклемишева. – Алматы, 2002. – 208 с.

# КАРДІОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТУ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МІОКАРДИТУ

Загайко А.Л., Галузінська Л.В., Филімоненко В.П.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Як відомо, міокардити супроводжуються порушенням активації процесів ПОЛ та порушенням мембран кардіоміоцитів [4, 6, 8]. Відомо, що  $B_1$ ,  $B_2$ -адреноміметик ізадрин збуджує  $\beta_1$ -адренорецептори серцевого м'язу і зумовлює прискорення та посилення серцевих скорочень, що на тлі одночасного підвищення потреби міокарду у кисні спричиняє формування стану гіпоксичного гіпоксидозу та увімкнення механізмів вільнорадикального окиснення [3, 7,]. Тому для лікування даної патології необхідно використання препаратів з вираженою антиоксидантною та мембраностабілізуючою активностями.

Для поліфенолів показані антиоксидантна, мембраностабілізуюча, імунomodуюча, фітоестрогенна, антиатерогенна та протизапальна активності [5, 9]. Виноград культурний є відомим джерелом природних поліфенолів з високою біологічною активністю [3].

Тому метою цієї роботи було вивчення кардіопротекторної дії поліфенольного концентрату з насіння винограду на моделі ізадринового міокардиту.

**Матеріали та методи.** Кардіопротекторну активність поліфенольного концентрату з насіння винограду вивчали на моделі ізадринового міокардиту, спричиненого застосуванням ізадрину [1]. Для відтворення гострого токсичного ураження серцевого м'язу у щурів масою 200-210 г використовували ізадрин виробництва (ФФ «Здоров'я», м. Харків) в дозі 40 мг/кг, який вводили внутрішньом'язово. Досліджуваний поліфенольний концентрат (80 мг поліфенолів/1 л) з насіння винограду (ПКНВ), розроблений в МЧП «Рессфуд» та референс-препарат диклофенак натрію вводили щурам внутрішньошлунково протягом 4 днів. Тварин декапітували під хлоразоло-уретановим наркозом через 1 год після ін'єкції і використовували гомогенат серця та сироватку крові для подальших біохімічних досліджень.

Для оцінки ступеню ушкодження міокарду кардіотоксинами, а також кардіопротекторних властивостей поліфенольного концентрату з насіння винограду здійснювали електрокардіографічне (ЕКГ) обстеження тварин з використанням електрокардіографа ЕК1Т 03М у другому стандартному відведенні. Щурів наркотизували розчином барбіталу, який вводили внутрішньоочеревинно у дозі 7 мг/кг.

Ступінь дистрофічно-некротичного ушкодження міокарду оцінювали за показником коефіцієнту маси серця (КМС), а також активністю в сироватці крові ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокинази (КФК), які визначали за допомогою діагностичних наборів фірми «Lachema» (Чехія). Крім того, в гомогенаті тканини міокарду вивчали показники ПОЛ – ТБК-реактанти та дієнові кон'югати ДК [1].

Для відтворення експериментального міокардиту тварини були поділені на 4 групи: 1 група – інтактні тварини; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, яких лікували ПКНВ у дозі 90 мг/кг; 4 група – тварини, яких лікували диклофенаком натрію в дозі 8 мг/кг. Досліджуваний екстракт та диклофенак натрію вводили щодобово впродовж 5 днів експерименту.

З метою дослідження кардіопротекторних властивостей ПКНВ та диклофенаку натрію нами вивчались наступні показники: коефіцієнт маси серця (КМС), який свідчить про інтенсивність ексудативного процесу в серці; вміст первинних та кінцевих продуктів ПОЛ в гомогенаті серця; активність ферментів цитолізу в сироватці крові; показники ЕКГ.

Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз даних, які представлені в таблиці 1, показав, що виживаність щурів групи контрольної патології становила 71%, а КМС у 1,45 рази перевищував аналогічний показник тварин з групи інтактного контролю, що опосередковано свідчить про наявність запального набряку.

*Таблиця 1*

**Вплив поліфенольного концентрату з насіння винограду та диклофенаку натрію на інтегральні показники стану білих щурів на моделі гострого ізадринного міокардиту ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показник	Дослідні групи тварин			
	Інтакт	Контрольна патологія	ПКНВ, 90 мг/кг	Диклофенак натрію, 8 мг/кг
Вживаність, %	100	71	100	85
КМС, г/100 г маси тіла	0,313 $\pm$ 0,008	0,452 $\pm$ 0,006 *	0,367 $\pm$ 0,006 */**	0,380 $\pm$ 0,010 */**

Примітки:

1. \* – відмінність достовірна по відношенню до інтакту ( $p \leq 0,05$ );
2. \*\* – відмінність достовірна по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );
3. n – кількість тварин у групі.

Поряд з цим, як видно з таблиці 2, в групі щурів контрольної патології спостерігалось достовірне (до значення інтактних тварин) підвищення в гомогенаті серця в 1,7 та 1,8 рази вмісту ключових продуктів ліпопероксидації (ДК і ТБК-реактивів, відповідно). Визначені ознаки активації ПОЛ є характерними для перебудови окиснювального метаболізму серця з аеробного шляху на анаеробний в умовах тканинної гіпоксії, спричиненої тривалим впливом адренергічного засобу.

На момент завершення експерименту ензимологічні дослідження сироватки крові нелікованих тварин показали достовірну гіперферментемію АсАТ (в 1,75 рази), КФК (в 2,1 рази) та ЛДГ (в 2,1 рази), які є найбільш специфічними

маркерами порушення окиснювального метаболізму у міокарді та розвитку дистрофічно-некротичних процесів.

Таблиця 2

**Вплив поліфенольного концентрату з насіння винограду та диклофенаку натрію на показники стану ПОЛ та ензимологічні показники на моделі ізадриновому міокардиту у щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5-7$ )**

Показник	Дослідні групи тварин			
	Інтакт (n=7)	Контрольна патологія (n=5)	ПКНВ (n=7)	Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=6)
СИРОВАТКА КРОВІ				
ЛДГ, мккат/л	2,79± 0,08	6,10± 0,27*	4,07± 0,90*/**	4,84± 0,27*/**
КФК, мккат/л	0,22± 0,02	0,47± 0,04*	0,43± 0,02*	0,41± 0,03*
АсАТ, ммоль/г.л	1,55± 0,12	2,73± 0,15*	1,67± 0,11**/**	2,44± 0,06*/**
ГОМОГЕНАТ СЕРЦЯ				
ДК, мкмоль/г	4,45± 0,28	7,72± 0,41*	5,36± 0,18*/**/**	6,68± 0,65*
ТБК-реактанти, нмоль/г	2,79± 0,25	4,99± 0,76*	3,17± 0,22**/**	4,18± 0,40*

Примітки:

1. \* – відмінність достовірна по відношенню до інтакту ( $p \leq 0,05$ );
2. \*\* – відмінність достовірна по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );
3. \*\*\* – відмінність достовірна по відношенню до диклофенаку натрію ( $p \leq 0,05$ );
4. n – кількість тварин у групі.

ЕКГ-дослідження біоелектричної активності міокарду тварин з групи контрольної патології, які вижили до завершення експерименту, дозволило встановити, що частота серцевих скорочень у тварин вірогідно рідшає, тобто носить характер тахі- брадиаритмії (табл. 3).

Уповільнення серцевого ритму вважається характерною ознакою «пост-тахікардіального синдрому», який має місце після тривалої симпатикотонії. У такому стані невідповідність між споживанням кисню та потребою у ньому міокарду позначилась пригніченням процесів збудження та провідності, що електрокардіографічно підтверджувалось достовірним збільшенням тривалості шлуночкового комплексу Q-T, зростанням амплітуд зубців Р і Т (табл. 3). Про сповільнення проведення електричного імпульсу внаслідок виснаження, насамперед, шлуночкового апарату, свідчило також вірогідне до інтакту зміщення кі-

нцевої складової шлуночкового комплексу – сегменту ST. Зазначений показник розцінюється як прояв ішемії серцевого м'язу та підкреслює ознаки перенапруження міокарду під впливом ізадрину.

Таблиця 3

**Вплив поліфенольного концентрату з насіння винограду та диклофенаку натрію на показники ЕКГ на моделі гострого токсичного ізадринового міокардиту у щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5-7$ )**

Показник	Дослідні групи тварин			
	Інтакт ( $n=7$ )	Контрольна патологія ( $n=5$ )	ПКНВ ( $n=7$ )	Диклофенак натрію, 8 мг/кг ( $n=6$ )
Частота серцевих скорочень, уд/хв	432,14 $\pm$ 8,65	342 $\pm$ 14,71*	412,85 $\pm$ 12,04**	399,16 $\pm$ 7,12*/**
PQ, с	0,046 $\pm$ 0,003	0,037 $\pm$ 0,001*	0,043 $\pm$ 0,002	0,041 $\pm$ 0,002
Q-T, с	0,054 $\pm$ 0,003	0,076 $\pm$ 0,004*	0,063 $\pm$ 0,002*/**	0,069 $\pm$ 0,001*/**
P, мВ	0,100 $\pm$ 0,001	0,150 $\pm$ 0,015*	0,110 $\pm$ 0,012**	0,120 $\pm$ 0,008*/**
T, мВ	0,100 $\pm$ 0,001	0,250 $\pm$ 0,035*	0,160 $\pm$ 0,015*/**	0,160 $\pm$ 0,015*/**
Зміщення ST від ізолінії, мм	0,50 $\pm$ 0,001	1,60 $\pm$ 0,10*	0,90 $\pm$ 0,10*/**	1,30 $\pm$ 0,15*/**

Примітки:

1. \* – відмінність достовірна по відношенню до інтакту ( $p \leq 0,05$ );
2. \*\* – відмінність достовірна по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );
3. n – кількість тварин у групі.

Таким чином, отримані біохімічні та електрофізіологічні дані дозволяють констатувати розвиток токсичного міокардиту у експериментальних тварин, переважаючим патогенетичним механізмом якого є порушення окиснювального метаболізму, поєднаного з активацією вільнорадикального окиснення.

При лікуванні тварин ПКНВ в дозі 90 мг/кг показник виживаності тварин зріс до 100%. Одним з проявів кардіопротекторної дії було достовірне зменшення КМС (у 1,25 рази у порівнянні з групою контрольної патології). В умовах даної патології відмічалось зниження рівня ТБК-реактантів в гомогенаті серця до рівня інтактного контролю та зменшення в 1,2 рази концентрації ДК (табл. 2).

Під впливом ПКНВ відбувалися певні зміни в енергопостачанні міокарду. Доказом вищезгаданого є достовірне до контрольної патології зменшення



активності ЛДГ в 1,5 рази. Відбувається зміцнення мембран кардіоміоцитів, що підтверджується зменшенням АсАТ в 1,6 рази. З боку показника КФК змін не спостерігалось.

Аналіз електрокардіографічних показників дозволив встановити, що введення ПКНВ сприяло прискоренню частоти серцевих скорочень практично до рівня у інтактних тварин (табл. 3). Тривалість шлуночкового комплексу (Q-T), яка свідчить про процеси провідності у міокарді, та амплітуда зубця Т, який є відображенням дієспроможності процесу реполяризації шлуночкового апарату, достовірно зменшувались. Свідченням відновлення провідності у міокарді виступала нормалізація показника PQ. Під впливом екстракту ПКНВ зменшувались амплітуда зубця Т і зміщення сегменту ST, що говорить про зникнення проявів ішемії.

Під час введення щурам диклофенаку натрію показник виживаності склав 85% (табл. 1). При біохімічному обстеженні встановлено, що у дослідних тварин концентрація продуктів ліпопереокиснення ТБК-реактантів та ДК в тканині міокарду залишалась близькою до значень аналогічних показників у тварин з контрольною патологією (табл. 2). Проявами кардіопротекторної дії диклофенаку натрію були вірогідне по відношенню до контрольної патології зниження активності ферментів ЛДГ в 1,3 рази й АсАТ в 1,2 рази, а також зменшення КМС у 1,2 рази (табл. 1 та 2).

За даними ЕКГ під впливом диклофенаку натрію достовірно підвищувалась частота серцевих скорочень, нормалізувався процес провідності міокарду, зменшувались прояви ішемії.

### Висновки

Таким чином, аналіз досліджуваних показників показав, що поліфенольний концентрат з насіння винограду не поступається за ефектом диклофенаку натрію, а за деякими показниками (виживаністю, зниженням активності АсАТ, зменшенням вмісту ТБК-реактантів та ДК) навіть перевищував його. Отримані дані свідчать, що досліджений концентрат має виразну мембраностабілізуючу дію на кардіоміоцити при введенні його щурам в лікувально-профілактичному режимі при гострому міокардиті.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена. – 2001. – 528с.
2. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – 1977. – С. 66-68.
3. Del Rio D. Berry flavonoids and phenolics: bioavailability and evidence of protective effects / D. Del Rio, G. Borges, A. Crozier // Br. J. Nutr. – 2010. – V. 104, № 3. – P. 67–90.
4. Dohadwala M. M. Grapes and cardiovascular disease / M. M. Dohadwala, J. A. Vita // J. Nutr. – 2009. – № 139. – P. 1788–1793.

5. Gollücke A. P. Recent applications of grape polyphenols in foods, beverages and supplements / A. P. Gollücke // *Recent. Pat. Food. Nutr. Agric.* – 2010. – V. 2, № 2. – P. 105–109.
6. Lecour S. Natural polyphenols and cardioprotection. S. Lecour, K.T. Lamont . *Mini Rev Med Chem.* – 2011. – V. 11, № 14. – P. 1191–1199.
7. Verma A. K. The biological potential of flavones / A. K. Verma, R. Pratap // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – V. 27, № 11. – P. 1571–1593.
8. Visioli F. Polyphenols and cardiovascular disease: a critical summary of the evidence / F. Visioli, A. Davalos // *Mini Rev Med Chem.* – 2011. – V. 11, № 14. – P. 1186-1190.
9. Wu C. D. Grape products and oral health. / C. D. Wu / *J.Nutr.* – 2009. – Vol. 139, N9. – P. 1818S-1823S.

## ВЛИЯНИЕ ПРОПЕСА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Захаренко В.В.

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

Изучение специфической (противоопухолевой) активности Пропеса показало, что препарат активно влияет на процессы злокачественной пролиферации, в то же время не угнетает нормальные пролиферативные процессы (система кроветворения) [1, 2]. Это указывает на тот факт, что Пропес не является традиционным цитостатиком. В основе его биологического действия лежат ФАВ, входящие в его состав и являющиеся естественными компонентами организма в процессе его фило- и онтогенеза.

В связи с отмеченным, наше внимание было сосредоточено на изучении влияния Пропеса на одну из общих реакций организма – иммуногенез и иммунный ответ.

В экспериментах использовали мышей самцов линии СВА в возрасте 3-х месяцев, полученных из питомника «Столбовая» АМН РФ. Каждое исследование (точка) содержало 3-х животных.

Использованы следующие методические подходы.

**Клетки крови мышей.** Забор крови у мышей СВА осуществляли из ретроорбитального пространства. Гепаринизированную кровь мышей лизировали 5-8 минут холодным FACS lysine solution (Фирма Becton Dickinson) для удаления эритроцитов. Оставшиеся клетки (лейкоциты) трижды отмывали холодным фосфатно-солевым буфером (Фирма PBS-GIBCO, UK), содержащим 0,1% азида натрия.

**Клетки селезенки.** Из-под надрезанной с одной капсулы селезенки выдавливали клеточную взвесь в среде 199 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Клеточную взвесь энергично ресуспензировали и фильтровали через нейлоновую вату. От эритроцитов избавлялись лизисом в FACS lysine solution, после чего трижды отмывали в фосфатно-солевом буфере с азидом натрия.

**Клетки крови человека.** Лейкоциты человека выделяли из свежеполученной гепаринизированной крови доноров в градиенте плотности фиколлуотраста (Pharmacia, Швеция). Клетки трижды отмывали холодным фосфатно-солевым буфером с 5% сыворотки человека IV группы крови, после чего доводили до концентрации  $5 \cdot 10^6$  кл/мкл в среде RPMI-1640 (Flow Labs, UK) с 10% сывороткой человека.

В экспериментах *in vivo* Пропес вводили мышам 3 раза через день подкожно в дозе 90 мг/кг. На следующий день после последнего введения Пропеса производили забор крови из ретроорбитального синуса, после чего мышей забивали дислокацией шейных позвонков. В экспериментах *in vitro* к культуре

клеток человека добавляли Пропес в конечной концентрации 0,5 мкг/мл, клеточную взвесь инкубировали 24 часа в CO<sub>2</sub>-инкубаторе.

**Моноклональные антитела.** В экспериментах *in vivo* на мышах СВА для прямой иммунофлуоресценции использовали моноклональные антитела фирмы Becton Dickinson (США).

Anti-Lyt-1 – меченные FITC (Т-лимфоциты)

Anti-Thy-1 – меченные FITC (Т-лимфоциты)

Anti-Lyt-2 – меченные FITC (Т-киллеры/супрессоры)

Anti-L3T4 – меченные фикоэритрином (Т-хелперы)

В *in vitro* экспериментах с культурой клеток человека использовались тест-панели Simultest, содержащие два-три вида моноклональных антител, меченных двумя различными флуорохромами со свечением в зеленой (FITC) и красной (PE) частях видимого света:

- Simultest CD3/CD8 (Т-лимфоциты/Т-лимфоциты киллеры-супрессоры);
- Simultest CD3/CD16 + CD56 (Т-лимфоциты/НК-клетки);
- Simultest CD3/HLA-DR (Т-клетки / активированные Т-клетки).

Кроме того, осуществляли двухцветное зондирование лимфоидных клеток, обрабатывая пробы лимфоцитов двумя видами антител Leu 19 (CD56) – НК-клетки + Anti-Inter-leukin-2 Receptor(CD25) – экспрессия рецепторов к интерлейкину-2 на активированных клетках, а также комбинацию CD8 (Т-киллеры/супрессоры) anti-Leu23 (CD69) – антиген ранней активации Т-клеток, В-клеток и НК-клеток. Такой двухцветный цитофлуориметрический анализ позволяет определить долю покоящихся и активированных клеток в минорных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток. Используемые тест-системы являются высокочувствительным инструментом для анализа как механизмов действия иммунomodulators, так и их активности.

**Иммунофлуоресцентное окрашивание** проводили по методике, рекомендованной фирмой Becton Dickinson. К каждой пробе лейкоцитов крови или селезенки объемом 0,5 мл добавляли 20 мкл меченных моноклональных антител, перемешивали вращением в пластмассовой пробирке и инкубировали 30 мин на льду в темноте. По истечении этого периода добавляли 2 мл холодного PBS с 0,1 % азидом и центрифугировали 5 мин при 300 g. Осадок тщательно ресуспендировали в 500 мкл 1 % параформальдегида в PBS. Пробы сохранялись в темноте при t – (2-8)°C не более 24 ч после фиксации.

**Иммуноинструментальный анализ.** Определение числа клеток, экспрессирующих те или иные дифференцированные антигены, осуществляли на лазерных проточных цитофлуориметрах FACStar plus или FACScan (Becton Dickinson, США). Результаты обрабатывали в программах FACScan или Consort30, позволяющих выявить распределение клеток по гистограммам или форме dot plot (точечные графики). Подсчет клеток проводился автоматически в гейте лимфоцитов, определенных детекторами светорассеяния FSC и SSC, а при работе с лейкоцитами человека применялся Simultest Leuco-GATE

(CD45/CD14) для исключения подсчета клеток, не относящихся ко всем лейкоцитам. Феномен неспецифической сорбции моноклональных антител на поверхности исследуемых клеток исключали негативным контролем Simultest control (IgG<sub>1</sub>/Igb<sub>2k</sub>). В каждой пробе считалось 10000 клеток.

### **Определение цитотоксической активности НК-клеток**

**Клетки-мишени:** линия опухолевых клеток УАС-1 (H-2<sup>a</sup>), чувствительная к НК-клеткам мышей, поддерживалась в среде RPMI-1640 с 10 % ЭТС при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (LKB, Швеция).

**Цитотоксический тест.** Клетки-мишени УАС-1 (H-2<sup>a</sup>) метили в среде RPMI-1640 (Flow Labs), содержащей 200  $\mu$ CiNa<sub>2</sub> <sup>51</sup>CrO<sub>4</sub> в течение 1 часа при 37°C, после чего трижды отмывали в среде RPMI-1640 с 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (FlowLabs) для удаления свободной радиоактивности. Эффекторные клетки (спленоциты мышей) были смешаны с мечеными клетками-мишенями в круглодонных 96-луночных платах (Flow Labs) в соотношении 40:1 и 10:1. Платы центрифугировали при 500 об/мин в течение 5 мин для создания плотного контакта между эффекторными и мишеневыми клетками, после чего их инкубировали в течение 18 часов при 37 °C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе. По истечении инкубационного периода супернатанты удаляли и радиоактивность измеряли на счетчике Gamma Counter (LKB, Швеция). Контролем служили лунки, содержащие только клетки-мишени. Тотальное выделение радиоактивности осуществляли лизисом мишеней в 1%растворе додецилсульфата натрия. Индекс цитотоксичности (ИЦ) определяли по формуле:

$$\text{ИЦ(\%)} = \frac{\text{экспериментальное выделение} - \text{спонтанное выделение}}{\text{тотальное выделение} - \text{спонтанное выделение}} \times 100.$$

Двухцветный проточно-цитофлуориметрический анализ показал, что введение мышам линии СВА препарата Пропес приводило к выраженному увеличению процентного количества Lyt-2-позитивных клеток среди спленоцитов. Пропес несколько увеличивал число Lyt-2<sup>+</sup>-клетки среди лимфоцитов периферической крови. Незначительное, но достоверное снижение Thy-1<sup>+</sup>-клеток, но не Lyt-1<sup>+</sup>-клеток в периферической крови отмечалось у животных, обработанных Пропесом. Колебания в количестве других иммунокомпетентных клеток были недостоверны.

Пропес резко увеличивает долю Т-киллеров/супрессоров среди лимфоцитов селезенки в то время, как в периферической крови лишь наблюдается тенденция к увеличению. Незначительное снижение общей популяции Т-лимфоцитов (Thy-1<sup>+</sup>-клеток) говорит о возможных путях изменения дифференцировки среди иммунокомпетентных клеток, происходящих под влиянием Пропеса с очевидным перераспределением в сторону Т-киллеров/супрессоров (табл. 1).

В экспериментах *in vitro* при культивировании лейкоцитов человека с препаратом Пропес в конечной концентрации 0,5 мкг/мл в течение 24 часов в

среде RPMI-1640 с 10 % сыворотки человека было установлено, что Пропес активно влияет на экспрессию маркеров дифференцировки и активацию иммунокомпетентных клеток.

Как видно из табл. 2, Пропес в условиях *in vitro* приводил к выраженному падению числа  $CD3^+/8^-$ -клеток (часть Т-лимфоцитов без супрессоров/киллеров), несколько увеличивал число Т-лимфоцитов киллеров/супрессоров ( $CD3^+/8^+$ -клеток) и резко увеличивал число  $CD3^+/8^+$ -клеток, относящихся к клеткам с различной функцией, включая не Т-киллерную.

Двухцветный цитофлуориметрический анализ позволил установить, что Пропес приводил к увеличению числа Т-киллеров/супрессоров за счет роста числа активированных  $CD8^+/Leu23^+$ -клеток, экспрессирующих антиген клеточной активации Leu23. Однако доля лимфоцитов, не относящихся к субпопуляции Т-киллеров/супрессоров ( $CD8^+/Leu23^+$ ) человека, также выражено активировалась Пропесом.

Другой маркер клеточной активации HLA-DR под воздействием Пропеса достоверно возрастал как в популяции Т-клеток, так и не Т-клеток (рост числа  $CD3^+/DR^+$  и  $CD3^-/DR^+$ -клеток). Количество неактивированных Т-клеток ( $CD3^+/DR^-$ ) не претерпевало существенных изменений.

Способность Пропеса оказывать поликлональную активацию подтвердилась в условиях *in vitro* с применением моноклональной панели  $CD3/CD16 + CD56$ . Пропес увеличивал долю как Т-лимфоцитов, не обладающих НК-активностью ( $CD3^+/16+56^-$ ), так и не Т-лимфоцитов, обладающая НК-активностью ( $CD3^+/16+56^+$ ), в которую входит лишь минорная часть НК-клеток. Субпопуляция  $Leu19^+$ -клеток, в которую входят активированные и неактивированные НК-клетки, также подвергалась изменениям, происходящим под влиянием Пропеса *in vitro*. Доля  $Leu19 (CD56)$ -клеток, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2 (IL-2R), существенно возрастала под влиянием Пропеса, что указывает на то, что последний является препаратом с классическим иммуномодулирующим эффектом, запускающим каскад реакций с участием интерлейкинов.

Как видно из табл. 3, трехкратное введение Пропеса приводило к выраженной активации цитолитической активности НК-клеток селезенки мышей против клеток-мишеней УАС-1, как в соотношении эффектор/мишень 40:1, так и 10:1. Способность Пропеса стимулировать натуральные киллеры продемонстрирована как прямыми функциональными тестами, так и опосредовано демонстрацией экспрессии активационных антигенов. Как НК-клетки животных, так и НК-клетки человека активируются Пропесом.

Таким образом, проведенные эксперименты с использованием широкой панели моноклональных антител и двойной метки, а также определение функциональной киллерной активности клеток позволили судить о возможных механизмах противоопухолевой активности Пропеса. А именно, противоопухолевая активность может опосредоваться активацией так тимус зависимых Т-лимфоцитов-киллеров, так и активацией натуральных киллерных клеток, которые, как известно, обладают неспецифическим широким спектром действия на различные опухолевые клетки, и их цитолитический потенциал не зависит от тимуса. Т-лимфоциты киллеры/супрессоры экспрессировали такие очевидные

маркеры активации как DR<sup>+</sup> и Leu23<sup>+</sup> -антигены, а NK-клетки экспрессировали рецепторы к интерлейкину-2 (IL-2R),

Кроме того, в экспериментах на мышах было установлено, что Пропес оказывает влияние на такие регуляторные клетки как Т-лимфоциты/хелперы. Именно Т-хелперы усиливают иммунный ответ на различные антигены, включая опухолевые клетки, грибы и вирусы. Такая синергичная активация эффекторных и регуляторных иммунокомпетентных клеток вносит вклад в выраженную противоопухолевую активность Пропеса.

Вероятно, входящие в состав Пропеса регуляторные пептиды оказывают противоопухолевое действие не только опосредовано через иммунную систему, но и непосредственно влияют на клеточную дифференцировку.

Таблица 1

**Влияние Пропесана количество популяций и субпопуляций лимфоидных клеток у мышей СВА (M±m)**

№ п/п		Группы экспериментов		Процент изменения к контролю	Р
		Контроль	Опыт		
1	Thy-1-B1	17,250±0,231*	15,967±0,433*	16,0	<0,05
2	Thy-1-Spl	17,563±0,236	9,183±0,953	11,2	>0,05
3	Lyt-1-B1	16,300±0,433	16,233±0,344	16,4	>0,05
4	Lyt-1-Spl	8,067±0,291	11,233±1,045	13,5	>0,05
5	Lyt-2-B1	6,800±0,350	8,417±0,635	7,7	>0,05
6	Lyt-2-Spl	3,600±0,361*	6,400±0,799*	3,9	<0,05
7	L3T4-B1	10,363±0,303	11,717±0,457	12,7	0,05
8	L3T4-Spl	7,350±0,311	7,517±0,291	8,1	>0,05

\* Результаты выражены в процентах позитивных клеток, различия достоверны для \*P <0,05.

Таблица 2

**Влияние Пропесана экспрессию антигенов дифференцировки и активации на поверхности лимфоцитов человека в условиях in vitro**

№ п/п	Экспрессия антигенов (кластеры CD)	Группы экспериментов		Процент изменения к контролю	Р
		Контроль	Опыт		
1	CD3 <sup>+</sup> /8 <sup>-</sup>	43,20±1,72*	15,47±5,74*	-64,2	<0,05
2	CD3 <sup>+</sup> /8 <sup>+</sup>	21,54±0,30*	24,31±0,74*	+12,8	<0,05
3	CD3 <sup>-</sup> /8 <sup>+</sup>	4,40±0,84*	13,85±2,20*	+214,8	<0,05
4	CD8 <sup>+</sup> /Leu 23 <sup>-</sup>	21,68±0,38	17,35±1,73	-20,0	0,05
5	CD8 <sup>+</sup> /Leu 23 <sup>+</sup>	3,67±0,44*	16,22±1,29*	+342,2	<0,05
6	CD8 <sup>-</sup> /Leu 23 <sup>+</sup>	12,42±0,70*	27,46±4,74*	+121,1	<0,05
7	CD3 <sup>+</sup> /16+56 <sup>-</sup>	16,32±0,31*	32,34±3,23*	+98,2	<0,05

№ п/п	Экспрессия антигенов (кластеры CD)	Группы экспериментов		Процент изменения к контролю	Р
		Контроль	Опыт		
8	CD3 <sup>+</sup> /16+56 <sup>+</sup>	12,19±1,16	20,93±5,64	+71,7	>0,05
9	CD3 <sup>-</sup> /16+56 <sup>+</sup>	13,03±0,91*	20,00±2,29*	+53,5	<0,05
10	Leu 19 <sup>+</sup> /IL-2R <sup>-</sup>	9,71±1,01*	15,16±1,26*	+56,1	<0,05
11	Leu 19 <sup>+</sup> /IL-2R <sup>+</sup>	4,22±0,45*	24,29±1,40*	+475,6	<0,05
12	Leu 19 <sup>-</sup> /IL-2R <sup>+</sup>	10,88±2,21*	20,84±2,46*	+91,6	<0,05
13	CD3 <sup>+</sup> /DR <sup>-</sup>	29,34±0,99	33,22±2,08	+13,2	>0,05
14	CD3 <sup>+</sup> /DR <sup>+</sup>	6,83±0,20*	10,68±0,69*	+56,3	<0,05
15	CD3 <sup>-</sup> /DR <sup>+</sup>	8,30±0,50*	17,57±1,68*	+111,6	<0,05

\* Результаты выражены в процентах позитивных клеток, различия достоверны для \*Р <0,05.

Таблица 3

### Влияние Пропеса на цитотоксическую активность НК-клеток мышей (спленоциты) СВА (М±m)

Группа животных	Активность НК-клеток в соотношении эффектор/мишень (ИЦ %)	
	40 : 1	10 : 1
Контроль	(28,3 ± 3,0)%	(16,2 ± 1,2)%
Пропес	(36,9 ± 2,9)%	(25,6 ± 1,8)%

Результаты выражены процентом убитых клеток-мишеней УАС-1.

### Вывод

Препарат обладает иммуномодулирующим действием в отношении регуляторных и эффекторных клеток иммунной системы: увеличение доли Т-киллеров/хелперов в селезенке мышей, активности НК-клеток в селезенке мышей и крови человека.

### Литература

1. Сборник отчетов о специфической активности, клинических испытаниях постлицензионный опыт применения препарата «Пропес для инъекций». / Предприятие «НИР», 9с.
2. Киндзельский Л.П., Касьяненко И.В., Сикович С.А., Пивнюк В.М., Вакуленко Г.А., Найштетик В.Я. Пропес – эффективный препарат сопровождения цитостатической терапии больных злокачественными новообразованиями // Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23-26 мая, 2000. – Эксперим. онкол. – 2000. – 22, Suppl. – с. 94. – Рус.



## ИНГИБИТОРЫ АПФ (ЭНАЛАПРИЛ) У БОЛЬНЫХ С МИТРАЛЬНЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

Ильяш М.Г., Базыка О.Е., Старшова Е.С.

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско» АМНУ, Киев

Основной причиной развития приобретенных пороков сердца (ППС) является ревматизм (Р). Распространенность Р достаточно высока и колеблется в Украине от 0,99 до 0,16 на 10 тыс. взрослого населения. Заболеваемость Р в Украине колеблется от 11,2 на 100 тысяч — в 2000 и 12,8 – в 2001 до 14,3 в 2007 году [4, 7, 8]. ППС обнаруживают примерно у 0,5 – 1% населения умеренного пояса, причем они составляют 20-25% всех органических заболеваний сердца и по частоте занимают третье место после артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. ППС вместе с АГ и ИБС наиболее часто обуславливают развитие хронической сердечной недостаточности (СН), что является одной из основных причин временной или стойкой потери трудоспособности, инвалидизации и смерти больных, в том числе трудоспособного возраста [5, 6]. СН у больных с Р и пороком сердца развивается по двум направлениям – у больных с митральным стенозом (МС) возникает гемодинамическая перегрузка давлением, при митральной недостаточности (МН) – перегрузка объемом. При перегрузке давлением основным компенсаторным механизмом является развитие гипертрофии соответствующего отдела сердца (расширением и гипертрофией ЛП и правых отделов), при перегрузке объемом – дилатацией левых камер сердца. Прогрессирование СН обусловлено нарушением нейрогуморальной регуляции, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) в настоящее время занимают основное место при лечении СН, поскольку их высокая эффективность доказана результатами многоцентровых исследований. Возникает вопрос об аргументированном назначении ингибиторов АПФ больным с пороками сердца, осложненными СН [1, 3, 6].

**Целью исследования** было изучение влияния и-АПФ эналаприла у 142 больных с МН, МС и хронической СН I-IIА ст. на ремоделирование отделов сердца. Средний возраст больных составил  $42,7 \pm 4,1$  года (30 – 65 лет). В схему базисного лечения 56 больных с МС и 52 с МН включали эналаприл в дозе 10-20 мг в сутки. В контрольные группы вошли 18 больных с МС и 16 с МН, которым проводили базисную терапию. Диагноз устанавливали с учетом диагностических алгоритмов ревматизма [10]. Всем больным проводили клинико-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ и ЭхоКГ (в М-, В-режимах, доплеровское исследование).

МС диагностирован у 56 больных, из них хроническая СН I ст. по классификации Стражеско Н.Д. – Василенко В.Х. – у 20 (35,7 %), СН IIА стадии – у 36 (64,3 %). В исследование не включали больных с критическим МС (менее  $1 \text{ см}^2$ ). МН диагностирована у 52 больных, хроническая СН I стадии – у 21 (40,4 %) из них, IIА стадии – у 31 (59,6%). АГ выявлена у 23 % больных с МС и

25 % – с МН. Фибрилляцию предсердий регистрировали у 67 % больных с МС и у 41 % – с МН. Больным назначали базисную терапию: мочегонные препараты, сердечные гликозиды, антагонисты кальция, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов. После стабилизации состояния в схему лечения 56 больным с МС и 52 с МН включали эналаприл. Начальная доза составляла 5 мг в сутки в 2 приема, затем дозу титровали до – 15-20 мг в сутки. Обследовали больных до лечения, через 6 и 12 недель применения и-АПФ или базисной терапии. Оценку внутрисердечной гемодинамики проводили методом ЭхоКГ на аппарате «SONOLINE Omnia» в М- и В-режиме, в режиме секторального сканирования и цветового доплеровского сканирования по общепринятой методике. При помощи секторального сканирования определяли характер клапанного поражения, величину а-в отверстия. Наличие и степень регургитации на клапанах, величину градиентов давления, уровень легочной гипертензии определяли методом импульсно- и постоянно-волнового доплеровского сканирования, а также цветового доплеровского картирования [8, 9]. Анализировали динамику размеров левого предсердия (ЛП) и его фракцию выброса, конечно-систолического (КСР) и конечно-диастолического (КДР) размеров левого желудочка (ЛЖ), КДР правого желудочка (ПЖ) и давление в нем, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. У больных с МС и СН I стадии, принимавших эналаприл, исходные параметры не отличались от таковых у больных контрольной группы, однако уже через 6 недель отмечена позитивная тенденция к улучшению показателей – уменьшение размеров ЛП и КДР ПЖ – до  $43,2 \pm 3,5$  и  $26,3 \pm 1,8$  мм соответственно, что было статистически достоверно ниже показателей в контрольной группе:  $46,8 \pm 4,2$  и  $31,0 \pm 2,4$  мм ( $p < 0,05$  соответственно). Через 12 недель лечения эналаприлом достоверно падало давление в ПЖ по сравнению с контрольной группой, ФВ ЛП была достоверно выше как по сравнению с исходными данными так и с контрольной группой. ИММ у больных, принимавших эналаприл, составлял  $133,7 \pm 9,8$  г/м<sup>2</sup> до лечения и  $127,1 \pm 8,9$  г/м<sup>2</sup> через 12 недель после ( $p > 0,05$ ). У больных контрольной группы после проведения базисной терапии показатели достоверно не изменялись, но прослеживалась тенденция к увеличению КДР и КДР ПЖ.

У больных с МС и СН II А стадии через 6 недель лечения не было статистически достоверных изменений, однако после 12 недель отмечено статистически достоверное уменьшение размеров ЛП до  $48,1 \pm 3,9$  (до лечения –  $51,9 \pm 4,3$  мм;  $p < 0,05$ ) и КДР ПЖ –  $28,6 \pm 1,9$  (до лечения –  $35,8 \pm 2,5$  мм;  $p < 0,05$ ). Исходное увеличение КДР ЛЖ и ПЖ у этих больных было обусловлено как сопутствующей МН, так и наличием артериальной гипертензии (у 30% из них). Статистически достоверно уменьшался ИММ – с  $169,5 \pm 11,9$  до  $140,9 \pm 7,8$  г/м<sup>2</sup>, рПЖ – с  $34,4 \pm 2,3$  до  $25,6 \pm 1,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ , по сравнению с исходными данными). Проанализированы изучаемые показатели при различной степени МС. Выделены две группы: у 24 площадь митрального отверстия составила более 1,5 см<sup>2</sup>; у 12 – от 1,0 до 1,5 см<sup>2</sup>. Через 6 недель применения эналаприла у больных с площадью митрального отверстия более 1,5 см<sup>2</sup>, статистически достоверно уменьшились КДР ПЖ (до  $33,1 \pm 2,7$  мм) и рПЖ (до  $29,2 \pm 2,5$  мм рт. ст.) по сравнению с исходными –  $36,5 \pm 2,7$  мм и  $32,4 \pm 2,5$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). Применение эналаприла 12 недель способствовало уменьшению КДР

ПЖ- до  $28,1 \pm 1,7$  см ( $p < 0,05$ ) и рПЖ – до  $24,2 \pm 1,9$  мм рт. ст., а также достоверному уменьшению размеров ЛП (до  $45,10 \pm 3,6$  мм) по сравнению с исходными –  $48,8 \pm 3,5$  мм ( $p < 0,05$ ). При митральном отверстии площадью от 1,0 до 1,5 см<sup>2</sup> через 12 недель достоверно уменьшалось только рПЖ – до  $26,8 \pm 2,6$  мм рт. ст. по сравнению с исходным  $35,9 \pm 2,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), другие показатели достоверно не изменялись. Таким образом, применение эналаприла оказывало благоприятное воздействие на процессы ремоделирования у больных как с менее выраженным (более 1,5 см<sup>2</sup>), так и более выраженным (1 - 1,5 см<sup>2</sup>) МС. У больных с МН отмечена высокая эффективность эналаприла при более высокой стадии СН, что согласуется с данными других исследований [4, 6, 10]. У больных с МН и СН I стадии через 6 недель лечения эналаприлом отмечена тенденция к позитивным изменениям показателей внутрисердечной гемодинамики (уменьшению размеров ЛП, КДР ЛЖ), а через 12 недель эти различия становились достоверными: ФВ ЛП повышалась с  $37,5 \pm 2,8$  до  $43,3 \pm 3,4$  % ( $p < 0,05$ ), градиент регургитации снижался с  $46,9 \pm 4,5$  до  $32,5 \pm 3,1$  мм ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными.

При СН IIА стадии через 6 недель применения эналаприла отмечена тенденция к позитивным изменениям показателей (уменьшение размеров ЛП и КДР ЛЖ, снижение рПЖ), через 12 недель эти изменения были статистически достоверными: ЛП уменьшилось с  $50,5 \pm 4,2$  до  $47,3 \pm 3,5$  мм ( $p < 0,05$ ), КДР ЛЖ с  $63,2 \pm 4,6$  до  $57,7 \pm 3,7$  мм ( $p < 0,05$ ), рПЖ – с  $37,9 \pm 2,5$  до  $32,1 \pm 2,7$  мм рт. ст., ИММ с  $178,6 \pm 10,5$  до  $150,8 \pm 15,0$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

Таким образом, через 12 недель приема эналаприла у больных с МС и МН отмечалось клиническое улучшение, достоверно уменьшились размеры левых отделов сердца, у больных с МС увеличились ФВ ЛЖ и ЛП, достоверно уменьшились размеры правых отделов сердца, снизилось рПЖ. Улучшение внутрисердечной гемодинамики может быть объяснено депонированием части крови, уменьшением ее возврата к сердцу, то есть к уменьшению преднагрузки ЛЖ под воздействием эналаприла. Такие благоприятные изменения отмечали уже через 12 недель и при значительном МС. Результаты исследований свидетельствуют, что при назначении и-АПФ больным с МС и МН через 12 недель развивается состояние компенсации сердечной деятельности у 67 % больных всех групп. При базисном лечении происходит дальнейшее прогрессирование СН и увеличение размеров сердца (КДР, КДР ЛЖ). Исходя из этого, и-АПФ, в частности эналаприл, могут быть препаратами выбора в лечении СН у больных с митральным пороком сердца, особенно на этапе подготовки к оперативному вмешательству на сердце для улучшения непосредственных и отдаленных результатов.

### Литература

1. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность // Киев: Морион.- 1999.- 128 с.

2. Ілляш М.Г., Рей Е.С., Несукай Е.Г. особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с митральным стенозом и сердечной недостаточностью// Укр. кардіол. журн. – 2006. – №2. –с.60-63.
3. Ілляш М.Г., Сергієнко О.М. Ревматизм: актуальні питання // Доктор, 2002. – №1. – с.23-25.
4. Ілляш М.Г. Новое в лечении пороков сердца // Киев: ДСГ.- Лтд.-2005. – 80 с.
5. Коваленко В.Н. Приобретенные пороки сердца и сердечная недостаточность // Доктор. -2001. – №4.- с.45-47.
6. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Борткевич О.П. Ревматизм // Украинская медицинская газета.- 2006.- №7-9
7. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца (практическое руководство) // К.: Морион.-2001.- с.213-272.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиология // М.: -2005. – 347 с.
9. Braunwald E. Heart disease. // W.B. Saunders. Philadelphia, 3rd edition. – 1995. – 1124 p.
10. Consensus recommendations for heart failure // Amer. J. Cardiol.- 2007.- 83 (Suppl. 2A): 1A-38A.

# АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ – ПЕРЕВАГИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Ілляш М.Г., Бази́ка О.Є.

ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМНУ, Київ

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2012), лікування артеріальної гіпертензії (АГ) повинно приводити не тільки до зниження артеріального тиску (АТ), основна мета – контроль у довгостроковій перспективі сумарного кардіоваскулярного ризику, зменшення ураження органів-мішеней [1, 2]. Комбінована антигіпертензивна терапія інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та діуретиком – найбільш патогенетично обґрунтоване поєднання препаратів, покликаних забезпечити максимально ефективний контроль підвищеного АТ. У даної групи препаратів доведено ряд проявів – ренопротекторне, кардіопротекторне, вазопротекторне. Проведено багато проспективних досліджень (EWPHE, TEPIC, Stop-Hypertension, Stop-2, MRC-TNOA, SHEP, STONE, ELITE, ETALON та інш.), що доводять не тільки доцільність антигіпертензивної терапії, але і високу ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії – знижувалась кількість інсультів на 25-49 % загалом, фатальних інсультів на 12-70 %, нефатальних кардіальних ускладнень на 13-44 %, фатальних кардіальних ускладнень на 20-41 % [3 – 5]. Прикладом такої ефективної комбінації є пролонгований ІАПФ лізиноприл у дозі 10 мг та гідрохлортіазид 12,5 мг.

**Метою нашого дослідження** було вивчення антигіпертензивної дії, впливу 12-ти тижневої терапії на структурно-функціональний стан серця і переносимості фіксованої комбінації ІАПФ лізиноприла та діуретика гідрохлортіазиду (препарат ЛОПРИЛ Н). Таке завдання представляється обґрунтованим, бо використання фіксованих комбінацій не тільки декларується як перший крок у фармакотерапії гіпертензивних станів, але і усе ширше застосовується у реальній клінічній практиці [6 – 8].

**Матеріали та методи.** В дослідження включені 26 пацієнтів з м'якою – 10 (38,5 %) та з помірною АГ – 16 (61,5 %). Середній вік хворих становив  $(54,8 \pm 4,7)$ , середня тривалість АГ –  $10,1 \pm 1,3$  роки. Діагноз АГ установлювався на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментальних обстежень після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ/МТГ. У дослідження не включалися хворі: з важкою серцевою недостатністю (III-IV ФК за NYHA) та поширеним атеросклерозом, вадами серця, онкологічними, ендокринними, гематологічними, запальними, бронхолегеневими захворюваннями, гострим інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, тяжкою печінковою або нирковою недостатністю. Після встановлення діагнозу АГ [1, 2] протягом першого тижня спостереження виконували загальноклінічні дослідження, ЕКГ, Ехокардіографію (ЕхоКГ), добовий моніторинг АТ (ДМАТ), обстеження окуліста. Після оцінки критеріїв включення/виключення призначали комбінацію лізиноприла (10 мг) і гідрохлортіазиду

у вигляді препарату ЛОПРИЛ Н один раз на добу (вранці). Наступні клінічні візити (з оцінкою загального стану та офісного АТ пацієнта) здійснювали наприкінці першого, другого, шостого, десятого та дванадцятого тижня спостереження. Якщо цільовий рівень АТ не було досягнуто (САТ<140 мм рт.ст., ДАТ<90 мм рт.ст.), при другому візиті дозу лізиноприлу збільшували до 20 мг, гідрохлортиазиду – до 12,5 мг; у аналогічній ситуації при третьому візиті – до 40 мг і 25 мг. Контрольні інструментальні та лабораторні тести виконували наприкінці 12-тижневого строку спостереження пацієнта (табл.1). Підчас кожного візиту проводили оцінку лікування та моніторинг переносимості препарату за стандартними критеріями.

Хворим проводили офісне вимірювання артеріального тиску (АТ): систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ), добове моніторування (ДМАТ), доплерокардіографічне (доплерЕхоКГ) дослідження у стані спокою за загальноприйнятою методикою. ДМАТ виконували за допомогою апарату «Diascard» фірми Solwaig з автоматичним розрахунком стандартних показників відповідно з діючими рекомендаціями. ЕхоКГ виконували за стандартною методикою в М- і В-режимах [9]. На підставі визначених в М-режимі товщини міжшлуночкової перегородки (Тмшп), товщини задньої стінки ЛШ (Тзс) в діастолу та кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДР) розраховували масу міокарду (ММ). Діастолічну функцію ЛШ вивчали за допомогою доплерЕхоКГ в імпульсному режимі за кривою трансмітрального кровотоку відповідно стандартної методики [9]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica for Windows, v.6.0 на персональному комп'ютері.

**Результати та обговорення.** На фоні терапії лізиноприлом та гідрохлортиазидом усі хворі відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення числа запаморочень, кардіалгій, частоти й інтенсивності головних болів, а також підвищення переносності фізичного навантаження. У процесі лікування не зареєстровано будь-яких побічних реакцій, що свідчить про добру переносність лізиноприлу та гідрохлортиазиду. Двоє хворих (7,7 %) пред'являли скарги на сухий кашель – типовий побічний ефект інгібіторів АПФ, але невелика інтенсивність кашлю не вимагала відміни препарату.

В результаті поступового підбору дози препарату ЛОПРИЛ Н у всіх обстежених пацієнтів був досягнутий цільовий рівень офісного АТ (тобто менший за 140/90 мм рт.ст). Індивідуально ефективне добове дозування лізиноприлу розподілялось таким чином: 10 мг – вісім (30,8 %) хворих, 20 мг – 17 (65,4 %) хворих, 40 мг – один (3,8 %) хворий. Середня добова доза лізиноприлу становила  $15,8 \pm 1,9$  мг. Призначення ЛОПРИЛ Н протягом першого тижня забезпечувало помірне, у межах 10 мм рт.ст., зниження САТ та ДАТ. Протягом наступних одинадцяти тижнів дослідження відзначали стійке статистично високodos-товірне зниження та стабілізацію АТ на рівні, підтримання якого протягом тривалого часу є доцільним для мінімізації ризику розвитку судинних катастроф, а отже для збереження працездатності та підвищення якості життя хворих. За даними ДМАТ середньодобовий рівень САТ знизився з  $139,3 \pm 11,7$  мм рт.ст до  $120,8 \pm 10,9$  мм рт.ст., рівень ДАТ – з  $81,8 \pm 9,1$  мм рт.ст до  $74,1 \pm 8,6$  мм рт.ст (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники добового моніторингу АТ у хворих з АГ до і після  
12-тижневого лікування, (М±m)**

Періоди	САТ, середнє	САД, макс.	ДАД, середнє	ДАД, макс.	Варіабельність САТ (STD)
До лікування	137,9±11,7	179,4±13,6	80,5±9,1	106,5±8,9	41,7±3,4
Після лікування	119,3±10,9	151,9±12,5	73,7±8,6	94,7±9,9	24,5±1,9
p<	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примітка: САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ.

Застосування лізиноприлу та гідрохлортіазиду протягом 12 тижнів лікування у хворих з АГ супроводжувалося низкою позитивних змін структурно-функціонального стану серця, що узгоджується з аналогічними роботами інших авторів [10, 11]. За даними ЕхоКГ простежувалась тенденція щодо позитивної динаміки показників (таблиця 2) – ЛП – 39,9±4,6 та 38,1±3,4 мм співвідносно; КСР – 34,8±3,9 та 34,2±3,7 мм співвідносно; КДР – 55,1±5,6 та 54,7±5,3 мм співвідносно; Тзс ЛШ – 10,1±0,9 та 9,6±0,8 мм співвідносно; Тмшп ЛШ – 10,6±0,8 та 10,1±0,9 мм співвідносно. При аналізі скорочувальної функції ЛШ виявлено, що ФВ достовірно не змінювалася внаслідок наявності її нормальних величини (більше 55 %) до лікування: 64,6±5,5 та 67,2±5,9 % співвідносно.

Таблиця 2

**Показники структурно-функціонального стану серця у хворих  
з АГ до і після 12-тижневого лікування (М±m)**

Періоди	ФВ ЛШ (%)	ЛП (мм)	ЗС ЛЖ (мм)	МЖП (мм)	ИММ (г/м <sup>2</sup> )	Е/А (у.е.)	IVRT (мс)	ЧСС за 1 хв.
До ліку вання	64,6± 5,6	39,1± 4,6	10,1± 0,9	11,6± 0,8	131,2± 10,2	0,75± 0,05	107,3± 9,9	71,7± 0,8
Після лікування	67,2± 5,9	38,3± 3,9	9,6± 0,8	10,1± 0,9	118,4± 10,9	0,84± 0,06	101,4± 9,8	70,2± 0,6
p<	0,02	0,01	0,02	0,002	0,001	0,05	0,08	0,003

Примітка: ФВ – фракція викиду ЛШ; ЛП – передньо-задній розмір ЛП; Тзс – товщина задньої стінки ЛШ; Тмшп – товщина міжшлуночкової перегородки; ИММ – індекс маси міокарду; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Таким чином, лікування препаратом ЛОПРИЛ Н не приводило до достовірної динаміки фракції викиду ЛШ, але супроводжувалось незначним, проте статистично достовірним зменшенням передньо-заднього розміру ЛП, зменшення частоти серцевих скорочень (з  $71,6 \pm 6,3$  до  $68,8 \pm 6,1$  ударів за хвилину). Достовірне зменшення товщини МШП та ЗС ЛШ за такий недовготривалий час можна пояснити наявністю комбінованої терапії, а також вихідну помірно виражену гіпертрофію ЛШ у хворих з м'якою та помірною АГ.

Аналіз біохімічних показників крові в динаміці показав відсутність їх статистично достовірних відмінностей на тлі довготривалого прийому препарату ЛОПРИЛ Н (табл. 3).

Таблиця 3

**Біохімічні лабораторні показники у хворих з АГ до і після 12-тижневого лікування препаратом Лоприл Н ( $M \pm m$ )**

Етапи	K+ ммоль/л	Na+ ммоль/л	Білірубин, мкмоль/л	ALT, у.о.	Сечовина, ммоль/л	Сечова кислота, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
До лікування	$4,5 \pm 0,6$	$141,9 \pm 12,5$	$12,9 \pm 1,2$	$34,8 \pm 1,9$	$5,5 \pm 0,9$	$363,7 \pm 21,1$	$5,8 \pm 0,7$
Після лікування	$4,4 \pm 0,5$	$134,4 \pm 11,7$	$13,1 \pm 1,3$	$28,2 \pm 1,8$	$4,8 \pm 0,8$	$365,4 \pm 19,9$	$5,5 \pm 0,6$
p<	0,5	0,3	0,3	0,5	0,6	0,7	0,3

Примітка: ALT- аланінамінотрансфераза.

За результатами моніторингу переносимості препарату за стандартними критеріями, що проводився під час кожного візиту, за виключенням сухого кашлю у двох пацієнтів, за період проведення дослідження не було зафіксовано побочних реакцій, які можливо було зв'язати з прийомом препарату ЛОПРИЛ Н.

Результати проведенного дослідження продемонстрували високу клінічну ефективність та безпечність лікування хворих з неускладненою м'якою та помірною АГ індивідуально підібраними дозами препарату ЛОПРИЛ Н, активними інгредієнтами якого є пролонгований ІАПФ лізиноприл у дозі 10 мг і гідрохлортіазид 12,5 мг.

Таким чином, 12-ти тижнева терапія лізиноприлом у поєднанні з гідрохлортіазидом поряд з виразною антигіпертензивною ефективністю, покращанням структурно-функціональних характеристик серця продемонструвала високу клінічну ефективність та безпечність лікування.

### Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія лізиноприлом і гідрохлортіазидом повинна призначатися на підставі індивідуального підбору дози препарату,



що дозволяє досягнути цільовий рівень АТ у всіх хворих з м'якою та помірною АГ.

2. Довготривале тримісячне призначення препарату ЛОПРИЛ Н супроводжується нормалізацією показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки.

3. Комбінована антигіпертензивна терапія препаратом Лоприл Н є ефективною та безпечною, відрізняється доброю клінічною переносимістю, що дозволяє рекомендувати її до призначення пацієнтам з м'якою й помірною АГ.

### Література

1. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Committee: 2007 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension//Eur. Heart J., 2007, V.28(12):1462-1536.
2. Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов. Оценка риска у больного с артериальной гипертензией//Укр. кардиол. журнал. – 2006.-№ 3 (доп.1). -С.4-6.
3. Воронков Л.Г., Ильяш М.Г., Целуйко В.И. Дядык А.И. Клиническая эффективность и безопасность комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида//Ліки України.-2007.- №109.-С.46-49
4. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomizeddouble-blind studies// JAMA. - 1996. – V.275. – P.I 507-1513.
5. Terpstra W.E, May J.F., Smith A.J. et al. Long-term effects of amlodypine and lisinopril on left ventricular mass and diastolicfunction in elderly, non-treated hypertensive patients: ELVERAstudy//J.Hypertension.-2001.-V.I9.- P.303 -309.
6. Basso N., Paglia N., Stella I. et al. Protective effect of the inhibition of the reninangiotensin system on aging//Reg.Pep.-2005-Vol.30, №3.-P. 247-252.
7. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Destro M. et al. Effect of telmisartan / hydrochlorthiazide vs lisinopril/hydrochlorthiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. – 2006. -Vol.20, №3. – P. 177-185.
8. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J.Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – Vol. 37, №5. -P. 512-521.
9. American Society of Echocardiography Commitete on Standards. Recomendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography// J. Amer. Soc. Echo. – 1989. – V.2. – P.358-367.
10. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of Year of Lisinopril Treatment on Cardiac Autonomic Control in Hypertensive Patients With Left Ventricular hypertrophy // Hypertension.-1996.-Vol.27. – P. 330-338.
11. Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G. Impact of chronic lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation // Can. J. Cardiol. – 2006 – Vol.22, №2.-P. 125-129.

## Схема протоколу дослідження

Дослідження	Візити					
	1	2	3	4	5	6
	тижні					
	0-й	1-й	2-й	6-й	10-й	12-й
Оцінка критеріїв включення/виключення	+					
Загальноклінічне дослідження	+	+	+	+	+	+
ЕКГ	+	+				+
ЕхоКГ	+	+				+
ДМАТ	+					+
Лабораторні тести	+					+
Дослідження очного дна	+					
Видача препарату Лоприл Н		+	+	+	+	+
Моніторинг переносимості препарату		+	+	+	+	+

## **РОЛЬ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Киреев И.В., Кашута В.Е., Трищук Н.М., Бышенко В.В., Кадук Ю.Г.

Национальный фармацевтический университет,  
Харьковская городская студенческая больница, г. Харьков

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных легочных заболеваний. Распространенность и прогрессирующий рост числа больных с бронхиальной астмой свидетельствует о недостаточной эффективности существующих методов фармакотерапии этих больных. Заболевание наиболее распространено среди молодого и трудоспособной части населения.

Исследования Европейского респираторного общества свидетельствуют, что в Украине, как и в большинстве стран Европы, распространенность бронхиальной астмы составляет 5-6% для взрослого населения или более 2 миллионов больных. По данным медицинской статистики около 300 000 из них имеют тяжелую форму заболевания.

Основной проблемой лечения бронхиальной астмы является компенсация вентиляционных нарушений. Одной из патологий, где с большим успехом применяется лечебный плазмаферез, является бронхиальная астма. Лечебный плазмаферез, используемый в случаях недостаточной эффективности традиционного медикаментозного лечения различных заболеваний и оказывает многогранное положительное воздействие на разнообразные патологические процессы, в силу чего получил в последние годы заметное распространение в лечении многих заболеваний.

Длительно существуя, бронхиальная обструкция, на фоне хронического воспаления бронхиального дерева, приводит к развитию органических необратимых изменений, ведущих к формированию легочного сердца, эмфиземы легких, тяжелых форм дыхательной недостаточности.

В последнее десятилетие успехи в лечении бронхиальной астмы в первую очередь связаны с широким применением ингаляционных кортикостероидов (мометазон, флутиказон, будесонид). Согласно нормативным документам Министерства здравоохранения Украины и международным консенсусам по лечению и профилактике бронхиальной астмы, ингаляционные кортикостероиды являются препаратами первой линии для долгосрочного лечения этого заболевания.

В ряде исследований показана высокая эффективность лечебного плазмафереза у больных страдающих бронхиальной астмой. Показания к применению плазмафереза у больных бронхиальной астмой могут быть самыми широкими и не требуют отмены базисной терапии.

Плазмаферез – один из наиболее часто используемых методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза, позволяющий удалять из организма пациента

клетки, агрегированные и свободные белковые структуры, липиды, токсины, продукты клеточного распада и микробные тела.

Разработанные и научно-обоснованные организационные и медицинские принципы лечебного плазмафереза позволяют проводить его в амбулаторно-поликлинических условиях с обеспечением безопасности и эффективности, что дает возможность уменьшить необходимость госпитализации и добиться определенных медицинских и экономических преимуществ.

Изначально использование плазмафереза связывали с механическим удалением различных токсических веществ. Это проявляется в детоксикационном эффекте, улучшении гемореологических показателей, нормализующем воздействии на свертывающую систему крови со снижением опасности тромботических осложнений, снижении уровня аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, играющих ведущую роль при аутоиммунных заболеваниях, удалении из кровотока избыточного холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и других балластных компонентов, накапливающихся в организме при нарушении обмена веществ.

Однако дальнейшие исследования показали, что многогранность лечебного действия плазмафереза нельзя объяснять удалением токсических веществ. В удаленной плазме находятся не только иммунные комплексы, но и продукты метаболизма различных клеток. Снижение концентрации медиаторов воспаления ведет к восстановлению  $\beta$ -адренергической рецепции, что в итоге увеличивает эффективность применяемых  $\beta_2$ -адреномиметиков и ингаляционных кортикостероидов.

Традиционной методикой плазмафереза является дискретный способ. Несмотря на свои недостатки (открытый контур, несовершенная сепарация плазмы от клеточных элементов, многочасовая длительность процедуры с практической невозможностью обмена более 1200-1500 мл за сеанс и др.), дискретный способ до сих пор сохранил свое значение, как наиболее доступный и недорогой. Выбор конкретной методики плазмафереза осуществляется с учетом индивидуальных особенностей заболевания и состояния пациента.

Лечебный плазмаферез противопоказан при:

1. Опасность кровотечений из язв и эрозий желудочно-кишечного тракта при системном, медикаментозном или сопутствующем поражении желудочно-кишечного тракта.

2. Тяжёлые нарушения свёртывающей системы крови, в результате которых на фоне проведения процедуры могут возникнуть диффузные кровотечения.

3. Острая сердечно-сосудистая патология.

4. Неоткоррированная гипопроотеинемия (менее 40 г/л).

5. Гнойные поражения кожных покровов в зоне пункции сосудов.

6. Непереносимость антикоагулянтов.

7. Гипопроотеинемии менее 60 г/л;

8. Артериальной гипотонии менее 100/60 мм.рт.ст.;

9. Потенциальной опасности кровотечений при обострении патологических процессов в легких, бронхах, желудочно-кишечном тракте (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, кишечные кровотечения), мочевыделительной системе;

10. У больных с неконтролируемым поведением на фоне сопутствующих психических заболеваний.

Целью настоящей работы является клинико-патогенетическое обоснование применения плазмафереза в предлагаемом режиме с использованием оптимального плазмозамещающего раствора, оценка его эффективности у больных бронхиальной астмой тяжелого течения в период приступа, оптимизация принципов диагностики нарушений гемостаза и лечения данной категории больных.

Плазмаферез был проведен 12 больным с бронхиальной астмой II степени тяжести. Средний возраст составил ( $24,4 \pm 2,1$ ) года. Пациенты продолжали получать плановую противовоспалительную и бронхолитическую терапию в прежнем объеме.

Эффективность лечения оценивали по следующим показателям:

- показатели функции внешнего дыхания;
- утренняя пикфлоуметрия;
- частота приступов удушья за сутки;
- частота использованных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;

Технические трудности возникают при слабой выраженности у пациента поверхностных вен верхних конечностей, что вынуждает использовать интравенозные катетеры малого диаметра.

В зависимости от объема удаляемой за один сеанс плазмы плазмаферез разделяют на:

1. Малообъемный – от 10 до 15 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП).
2. Среднеобъемный – до 30 % ОЦП.
3. Большегобъемный – от 30 до 50 % ОЦП.
4. Плазмообмен – 100 % ОЦП.

Больным, страдающим бронхиальной астмой средней и тяжелой степени, в процессе проведения оригинальной методики удаляют 15-20% объема циркулирующей плазмы с предварительной гемодилюцией кристаллоидными растворами (йоностерил, натрия хлорид 0,9%) и последующим замещением Волювеном. Волювен является раствором гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК). По сравнению с другими препаратами этой группы, Волювен обладает наименьшей степенью замещения (0,4). Чем меньше степень замещения – тем меньше влияние на гемостаз, следовательно, тем меньше побочных эффектов и лучше переносимость.

Волювен отличается высокой стабильностью раствора и не дает флоккуляции при колебаниях температуры. Он является изоонкотическим плазмозамещающим раствором, благодаря чему при его введении объем внутрисосудистой жидкости увеличивается пропорционально введенному объему Волювена. Стойкий волемический эффект Волювена составляет 100% в течение 6 ч с момента введения препарата в сосудистое русло, что является существенным моментом в профилактике осложнений, связанных с резким уменьшением ОЦК.

Волювен проявляет надежный волемический эффект с точки зрения эффективности и безопасности. Отсутствие таких факторов как: накопление в тканях, аккумуляция в плазме, влияние на систему гемостаза и иммунную систему, токсичность, тератогенность, мутагенность, аллергические реакции, делает Волювен идеальным средством плазмозамещения. Кроме того, Волювен хорошо совместим с другими препаратами, полностью выводится почками, имеет отличный профиль безопасности.

Безопасность лечебного плазмафереза в амбулаторно-поликлинических условиях обеспечивается системой мер в контролируемых условиях: стандартизации удаления расчетного объема плазмы с замещением ее Волювеном, использованием в качестве антикоагулянта гепарина, клинко-лабораторного наблюдения за больным во время процедуры, а также в течение 1-1,5 часов в условиях стационара дневного пребывания.

Результаты проведенных операций показывают значимое улучшение гемореологических и гемодинамических показателей, существенно снижается в физиологически допустимых пределах уровень общего белка сыворотки крови.

Методика плазмафереза переносится пациентами без осложнений, благоприятно влияет на клиническое течение патологического процесса, снижает потребность в медикаментозной поддержке.

Разработка и внедрение в амбулаторно-поликлиническую практику эффективного и безопасного лечебного плазмафереза позволило сделать этот метод доступным для более широкого круга пациентов, повысило качество лечения заболеваний, резистентных к лекарственной терапии, в частности, бронхиальной астмы.

### **Результаты и их обсуждение**

Особенность плазмафереза – его непосредственное лечебное действие. 83% пациентов отметили клиническое улучшение непосредственно после первой процедуры. Как правило, не требовалось изменения базисной терапии бронхиальной астмы.

Последующие сеансы плазмафереза приводили к стабилизации состояния и дальнейшему клиническому улучшению, что связано, по-видимому, с более полной терапией и удалением из организма антигенов-аллергенов.

После сеанса плазмафереза улучшение клинических проявлений заболевания сохранялось в среднем от двух до семи дней. По нашему мнению, интервал между процедурами плазмафереза в 3-4 дня наиболее целесообразен.

Один курс плазмафереза обычно включал от пяти до десяти процедур, что зависело от индивидуальных особенностей течения заболевания, лабораторных показателей. Наиболее часто мы проводили 5-7 процедур и в среднем удаляли за курс около 3-4 литра плазмы, что составляло 1,5-2 от объема циркулирующей плазмы. При таком режиме плазмафереза не отмечены существенные сдвиги в белковом спектре крови, электролитах, свертывающей системе крови.

После окончания курса плазмафереза клиническое улучшение наступило у 87% больных, у 13% пациентов существенных изменений не произошло.

Дальнейшее наблюдение за больными показало, что продолжительность клинического улучшения варьировала от нескольких месяцев до одного года, что зависело от индивидуальных особенностей течения заболевания и, по всей видимости, определяется сроком накопления патологических продуктов в организме, таких, как гемолизины, лимфоцитотоксические аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитотоксические лимфоциты.

Динамика концентрации этих веществ наряду с клинической симптоматикой и должна определять сроки повторных курсов плазмафереза. По данным различных авторов, сроки повторных курсов плазмафереза зависят от индивидуальных особенностей течения заболевания и в среднем должны проводиться каждые шесть – двенадцать месяцев.

После окончания курса плазмафереза многие пациенты отметили повышение эффективности как  $\beta_2$ -симпатомиметиков, так и ингаляционных кортикостероидов. В случае наступления приступа, сальбутамол более эффективно устранял симптомы бронхиальной астмы. Данное явление можно объяснить удалением из организма антител, оказывающих блокирующее действие на  $\beta_2$ -адренорецепторы.

С положительной динамикой клинической симптоматики тесно коррелировали показатели, характеризующие вентиляционную функцию легких. Для этой цели использовали ежедневную пикфлоуметрию и спирографию в процессе лечения и после его окончания.

В среднем по группе утренняя пиковая скорость выдоха до начала плазмафереза составила  $(325 \pm 27)$  л/с, после окончания курса плазмафереза  $(474 \pm 18)$  л/с ( $p < 0,05$ ). Дальнейшее наблюдение показало, что у 75% больных утренняя пиковая скорость выдоха оставалась выше исходной в течение шести месяцев.

Динамика функции внешнего дыхания претерпела изменения в положительную сторону. После окончания курса плазмафереза объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличился в среднем на 16,4% по сравнению с исходным. Другие показатели функции внешнего дыхания коррелировали с ОФВ<sub>1</sub>.

Анализ результатов проведенного лечения показал, что лучшие показатели получены у пациентов с изначально высоким уровнем лимфоцитотоксических аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. У этих больных положительная динамика симптомов заболевания отмечалась после 1-3-го сеансов. Выраженность положительной клинической динамики находилась в прямой зависимости от степени их исходного повышения.

Одной из важных проблем является пролонгирование клинического эффекта после курса плазмафереза, так как у некоторых пациентов клиническое улучшение сохранялось непродолжительное время.

Надеюсь, что проведенная работа, позволяет частично найти ответ на важный вопрос: место лечебного плазмафереза в стандартной фармакотерапии бронхиальной астмы?

Плазмаферез характеризуется достаточной широтой терапевтического действия и может быть использован на фоне базисной терапии ингаляционными кортикостероидами в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами, как короткого, так и длительного действия. В случае положительной динамики после плазмафереза возможна попытка уменьшить суточную дозу ингаляционных кортикостероидов.

По мнению многих исследователей надежным критерием в оценке плазмафереза является его клиническая эффективность. Именно клинический результат определяет целесообразность, ритм и объем процедур. Лабораторные показатели не всегда имеют решающего значения в выборе длительности курса плазмафереза, и не обладают высокой специфичностью. По нашим данным, наиболее значимой в оценке эффекта терапии является динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом, отдавая предпочтение традиционным методам лечения бронхиальной астмы с использованием ингаляционных кортикостероидов в качестве базисной терапии, следует отметить, что лечебный мембранный плазмаферез можно широко применять наряду с современными гормональными противовоспалительными и бронхолитическими препаратами. Основными показаниями к назначению плазмафереза являются нарастающая резистентность к базисной терапии ингаляционных кортикостероидов, попытки уменьшить поддерживающую дозу КС, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.

### Литература

1. Баранова И.А. Профилактика и лечение глюкокортикоиндуцированного остеопороза у больных тяжелой астмой: комбинация препаратов кальция, альфакальцитриола, кальцитонина Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. //Пульмонология. 2003. – № 2. – С. 85 – 90.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Ваизова О., Крейнс В., Ольшанский А., Яицкая А. Современные тенденции развития методов экстракорпоральной терапии. //Врач, 2008.-N 12.-С. 18-20.
4. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. СПб: Эскулап, 2002. 272 с.
5. Воробьев А.И., Городецкий, В.М., Яхнина В.И. Нерешенные проблемы плазмафереза. // Тер. архив. 1994. – Т. 66, № 1. – С. 4-8.
6. Воробьев А.И., В.В.Рыжко, В.М.Городецкий – Методические рекомендации: «Методика проведения интенсивного лечебного прерывистого плазмафереза». М.,1988.
7. В.И.Гранкин, С.Е.Хорошилов, Ю.Н.Макаров, Ю.Н.Волин, В.А.Воинов, С.Д.Теребов, А.П.Соловьев, В.А.Максимов. – Методические рекомендации: Применение одноигольного безаппаратного мембранного плазмафереза с плазмо-фильтром ПФМ – 011-ТТ «РОСА». М., 2004.
8. Madore, F. Plasmapheresis Technical aspects and indication F. Madore Text. // Crit. Care Clin., 2002. -V.18. -P.375-392.



9. Matic, G. Extracorporeal removal of circulating immune complexes from non-selective to patient-specific Text. / G. Matic, et al. //Blood Purif. -2000.-Vol. 18. -№ 2. – P. 156-160.
10. Morris, D.M. Are antioxydant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury Text. / D.M. Morris et al. //Am.J.Surg., 2000. V. 180. – №3. – P. 212-216.
11. Wursel, H.A. The complication of therapeutic plasma exchange Text. / H.A. Wursel // Vox Scang., 2004.-V.45/5.-P. 270-275.
12. Ziselman, E.V. The complication of therapeutic plasma exchange Text. / E.V. Ziselman, M.V. Bongiovanni, H.A. Wursel // Vox. Scang., 2000. -V46. P. 270-276

## МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА

Киреев И.В., Казаринова М.В., Жаботинская Н.В.,  
Рябова О.А., Кашута В.Е.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

По сложившейся за последние десятилетия традиции мировоззрение медиков формируется в русле преимущественного использования лекарственных средств (фармакотерапии). Между тем во врачебном арсенале имеется средство с не менее мощным потенциалом – лечебные физические факторы. Физические факторы являются для организма адекватными внешними раздражителями и с давних пор широко применяются как эффективные средства лечения и предупреждения болезней, закаливания организма. Применение физических факторов в лечении, профилактике и медицинской реабилитации больных различного клинического профиля доступно, экономически выгодно и клинически эффективно.

Термин реабилитация происходит от латинского слова *rehabilis* – «восстановление способности». Реабилитация – это восстановление функционального состояния организма и трудоспособности, которые нарушены болезнями, травмами или физическими, химическими и социальными факторами. Цель реабилитации – эффективное и раннее возвращение больных и инвалидов к бытовым и трудовым процессам, улучшение качества жизни, восстановление личностных свойств человека. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает очень близкое к этому определение реабилитации: «Реабилитация представляет собой совокупность мероприятий, призванных обеспечить лицам с нарушениями функций в результате болезней, травм и врожденных дефектов приспособление к новым условиям жизни в обществе, в котором они живут». По мнению ВОЗ, реабилитация является процессом, направленным на всестороннюю помощь больным и инвалидам для достижения ими максимально возможной при данном заболевании физической, психической, профессиональной, социальной и экономической полноценности.[4]

Реабилитацию следует рассматривать как сложную социально-медицинскую проблему, которую можно разделить на несколько видов: медицинская (физическая и психологическая), профессиональная (трудовая) и социально-экономическая. Медицинская реабилитация направлена на ликвидацию медико-биологических последствий болезней, заключающихся в отклонениях от нормального морфо-функционального статуса. Физическая реабилитация является неотъемлемой частью медицинской реабилитации. Этот вид реабилитации подразумевает использование с лечебной и профилактической целью физических

упражнений и природных факторов в комплексном процессе восстановления здоровья, физического состояния и трудоспособности больных и инвалидов. [7]

Физические факторы могут использоваться на этапах стационарного и амбулаторного лечения, после выписки больного из стационара, а также в ранней послеоперационной реабилитации. Трудовая реабилитация призвана восстановить сниженную трудоспособность или работоспособность в широком смысле слова. Социальная реабилитация направлена на повышение социальной адаптации, т. е. восстановление нарушенных связей с семьей и обществом. Отсюда следует, что выздоровление больного после перенесенного заболевания и его реабилитация – не совсем одно и то же, так как помимо восстановления здоровья пациента необходимо восстановить еще и его работоспособность (трудоспособность), социальный статус, т. е. вернуть человека к полноценной жизни в семье, обществе, коллективе.

Остеохондроз – дегенеративно-дистрофическое поражение соединительнотканых структур, обеспечивающих движение между позвонками. Это заболевание позвоночника, сопровождающееся постепенным и неуклонным разрушением межпозвонковых структур, что приводит к уменьшению суставной щели между позвонками, разрастанию костной ткани в виде выростов (остеофитов), к стойкому болевому синдрому, длительному спазму мышц и нарушению функции позвоночника. [9, 11] Остеохондроз – самый распространенный недуг позвоночника, которым страдают более 70% населения. Остеохондроз – уже не болезнь людей пожилого возраста, количество молодых трудоспособных пациентов растет с каждым годом. Многочисленные данные статистики свидетельствуют не только о большой частоте заболеваний остеохондрозом, но и об отсутствии тенденции к уменьшению. В связи с этим актуальным является поиск наиболее эффективных методов комплексного лечения и профилактики развития остеохондроза. [1,14]

Клиническая картина у пациентов с остеохондрозом во многом определяется наличием у них нейро-васкулярных нарушений, механизм возникновения которых следующий: результат одновременного механического воздействия грыжи диска на корешки и сопровождающие их сосуды, либо формирование рефлекторных мышечно-тонических реакций в ответ на ишемию мышц с последующим ущемлением сосудов и нервов, расположенных вблизи спазмированных мышц. Спазмированная мышца становится источником дополнительной болевой импульсации в клетки задних рогов спинного мозга, как следствие повышается активность передних рогов спинного мозга, что ведет к еще большему спазму мышц. Замыкается порочный круг: боль – спазм – боль. [11, 12]. Для ликвидации этих нарушений на этапе реабилитации требуется воздействия как на дистрофически измененные ткани позвоночника, так и на нервные элементы (спино-мозговые корешки, ганглии, периферические нервы). [12]

Цель физической реабилитации больных остеохондрозом – восстановление физической работоспособности, что достигается разработкой индивидуальной программы с учётом тяжести патологического процесса и индивидуальные особенности пациента реабилитации. Реабилитационные мероприятия включают в себя медикаментозную терапию, физиотерапевтическое лечение, вытяжение, лечебную физкультуру, массаж, иглорефлексотерапию и мануальную терапию по показаниям. [10, 16]

Применение физиотерапевтических методов позволяет мягко воздействовать на организм и не затрагивать другие органы и ткани. При этом эффективность комплексного лечения остеохондроза существенно повышается. Положительный лечебный и реабилитационный эффект физических факторов обусловлен сложным влиянием на организм человека, сопровождающимся значительным изменением метаболизма, нейро-гуморальной регуляции, функционального состояния различных органов и систем, вызывая ускорение регенерации, стимуляцию регенерации, усиление компенсации и иммуномодуляции. [14] Физиотерапия направлена на купирование болевого синдрома, улучшение кровообращения и микроциркуляции в пораженном сегменте, оказание противовоспалительного и противоотечного действия, устранение метаболических и дистрофических нарушений, уменьшение двигательных расстройств. Физиотерапия остеохондроза предпочтительна для пожилых людей, т.к. в меньшей степени влияет на возникновение обострений других хронических заболеваний. [4,13]

Рассмотрим основные физиотерапевтические методы, которые используются при лечении остеохондроза: [1,7,10]

1. Ультразвуковое воздействие на поврежденный участок высокочастотными звуковыми волнами. Ультразвук, как известно, оказывает болеутоляющее, рассасывающее, противовоспалительное, спазмолитическое действие, ускоряет регенеративные и репаративные процессы. Действие данной процедуры подобно действию механической вибрации, но ультразвук проникает гораздо глубже в органы и ткани и действует более точно. Иногда прием медикаментов сочетают с ультразвуковыми процедурами, которые обеспечивает лучшее усвоение лекарственных средств.

2. Магнитотерапия при остеохондрозе заключается в воздействии постоянным или переменным низкочастотным магнитным полем на пораженный участок. В результате проведения процедур улучшается микроциркуляция крови, снабжение кислородом и питательными веществами пораженных участков, стимулируется регенерация тканей, уменьшается воспаление, и процесс заживления происходит быстрее.

3. Амплипульстерапия. Низкочастотные импульсные токи воздействуют на нервные рецепторы и мышечные образования, повышают лабильность нерв-

ных волокон и центральных нейронов, что приводит к снижению боли. Синусоидальные модулированные токи вызывают ритмически упорядоченный поток афферентных сигналов в центральную нервную систему, который подавляет электрические импульсы из болевого очага на периферическом, спинальном, супраспинальном и корковом уровнях.

4. Диадинамические токи – метод лечебного воздействия на организм диадинамическими импульсными токами. Наиболее характерным клиническим эффектом действия диадинамических токов является обезболивание. Такой эффект объясняется уменьшением давления нервных стволов, нормализацией трофических процессов и кровообращения, устранением гипоксии, которые наблюдаются в тканях при действии диадинамических токов. Действие диадинамических токов активно влияет на кровоснабжение тканей, стимулирует коллатеральное кровообращение, увеличивают число функционирующих капилляров, очищают и заживляют гнойные раны, язвы пролежней, воспалительный процесс тканей.

5. Лазеротерапия. Одна из разновидностей фототерапии. Лечебный эффект достигается путем воздействия монохроматического и когерентного света (используется излучение в красном и ближнем инфракрасном диапазонах) на пораженный участок. Низкоинтенсивное красное излучение активирует биосинтетические и биоэлектрические процессы. Активация фотобиологических процессов в результате поглощения красного лазерного излучения вызывает расширение сосудов микроциркуляторного русла, нормализует локальный кровоток и приводит к дегидратации воспалительного очага, оказывает заживляющее и противовоспалительное действие, уменьшает боли.

6. Дарсонвализация – это метод высокочастотной электротерапии, заключающийся в воздействии на организм больного слабого импульсного переменного тока или электромагнитного поля высокой частоты. Дарсонвализация применяется для восстановления нормального кровоснабжения тканей позвоночника, улучшения обмена веществ в тканях позвоночника, восстановления чувствительности кожных покровов, улучшения прохождения импульсов нервных окончаний, снятия боли за счет блокирования рецепторов периферических нервных окончаний.

7. Детензор-терапия. Суть данного метода заключается в вытяжке позвоночника под воздействием веса тела. Для проведения процедуры используется специальный матрас или мат с системой наклонных ребер, направленных от центра в обе стороны. Под действием веса тела ребра отклоняются, вытягивая позвоночник. Эластичность конструкции обеспечивает длительное вытяжение. Кроме того, во время данной процедуры человек находится в комфортной позе, все физиологические изгибы тела сохраняются. В результате происходит эффективная разгрузка позвоночника.

8. Ударно-волновая терапия. Процедура, использующая акустические волны. В процессе ударно-волновой терапии высокоинтенсивные ударные волны воздействуют на пораженные ткани. В результате уменьшается хроническое воспаление, стимулируется разложение кальция и воспроизведение коллагена. Стимуляция данных биологических механизмов способствует восстановлению поврежденного участка, нормализации функций и устранению боли.

9. Ультрафиолетовое облучение. Используется как вспомогательная процедура в процессе основного лечения. Ультрафиолетовые лучи регулируют обмен кальция и витамина D в коже, что имеет значение для больных, получающих глюкокортикоиды, восстанавливается соотношение в крови кальцитонина и паратирин, кальцитонина и кальцитриола. Благодаря этому улучшается усвоение кальция и укрепляется костная ткань.

Выбор одного метода физиотерапии или их комбинации зависит от ведущего патогенетического механизма развития остеохондроза. При выраженном болевом синдроме необходимо отдавать предпочтение применению синусоидальных модулированных и диадинамических токов в комбинациях с магнитотерапией и дарсонвализацией. Если в патогенезе заболевания ведущая роль принадлежит сосудистому фактору, то более эффективным считается применение магнитотерапию (бегущее или импульсное магнитное поле) или магнитолазеротерапию по стандартным методикам квантовой терапии. [13, 15, 16]

Следующей немаловажной частью реабилитации больных с остеохондрозом является применение лечебного массажа. Задачей лечебного массажа является восстановление утраченных функций органов и систем, уменьшение боли, улучшение кровоснабжения тканей, укрепление мышечного корсета. [15] Лечебный массаж классифицируется в зависимости от цели его назначения на: [2, 17]

1. гигиенический – активное средство для профилактики заболеваний и ухода за телом, сохранения функций организма, укрепления здоровья;

2. лечебный – эффективный метод лечения различных травм и заболеваний;

3. реабилитационный – средство восстановления функций органов и систем после травм и заболеваний, оперативных вмешательств, применяется для восстановления физической работоспособности спортсмена после длительных перерывов в тренировке;

4. спортивный – применяется для повышения функционального состояния спортсмена, профилактики травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата у спортсменов (предстартовый, восстановительный);

5. косметический – применяется для ухода за кожей и телом (профилактика преждевременного старения, целюлита и т.д.).

При остеохондрозе применяются классические приемы массажа направленные на расслабление, растягивание спазмированных мышц шеи, спины, ко-

нечностей, широко применяется точечный массаж биологически активных точек спины, мануальная терапия.[5,14] При шейном остеохондрозе также проводят расслабляющий точечный и классический массаж лестничных мышц, мышц верхней конечности, надплечья. При грудном остеохондрозе особое внимание уделяют расслаблению паравerteбральных, межреберных и ромбовидных мышц. При поясничном остеохондрозе наиболее тщательно проводят расслабляющий массаж мышц поясницы, ягодичной области, грушевидной мышцы, задней группы мышц бедра.

Лечебная физкультура (ЛФК) – метод, использующий средства физической культуры с лечебно-профилактической целью для быстрого выздоровления и предупреждения развития осложнений болезни. [5,6] ЛФК является неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий при остеохондрозе, а при стихании болевого синдрома выходит на ведущее место. Кроме того, ЛФК – главный метод профилактики остеохондроза. При обострении заболевания специальные физические упражнения направлены на снижение патологической импульсации, улучшение кровообращения в пораженном сегменте позвоночника, уменьшение отека тканей. При стихании боли основной задачей ЛФК является ликвидация участков локальных гипотрофий и укрепление мышечного корсета. Это приводит к повышению мышечной выносливости к длительным статическим нагрузкам, позволяет снизить нагрузку на межпозвонковые диски и связочный аппарат позвоночника, избежать дальнейшей микротравматизации, таким образом, замедлить дальнейшее прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса. Пациент должен научиться владеть мышцами туловища, добиться согласования их в работе, восстановить навык правильной осанки и двигательный стереотип.

Задачей ЛФК при остеохондрозе является стимуляция крово- и лимфообращения и тканевого обмена в пораженных конечностях и шейно-грудном отделе позвоночника; уменьшение болей и увеличение амплитуды движений; увеличение силы мышц туловища и конечностей и восстановление их тонуса; оздоровление всего организма больного. [10,13] Для достижения оздоровительного эффекта ЛФК необходимо соблюдать следующие условия: [6]

1. Системность применения физических упражнений – при каждом заболевании необходима определенная система воздействия на организм посредством ЛФК.

2. Регулярность – обязательное, ежедневное выполнение ЛФК.

3. Длительность упражнений определяет лечебный эффект – максимально долго (а не курсами), иногда – всю жизнь.

4. Постепенное повышение нагрузки должно происходить параллельно тренированности.

5. Индивидуализация занятий – детальное изучение и учет особенностей каждого больного, его заболеваний и ЦНС.

6. Разнообразие средств ЛФК – сочетание гимнастических, игровых, прикладных и др. упражнений.

Также необходимо соблюдать следующие правила выполнения ЛФК при остеохондрозе позвоночника.

1. Упражнения должны быть направлены на расслабление, растягивание спазмированных мышц шеи, спины.

2. Укрепление мышечного корсета спины.

3. Все упражнения выполняются медленно и плавно, без резких движений и отягощения, резкой боли быть не должно (!).

4. Упражнения выполняются преимущественно в исходном положении сидя, лежа, на четвереньках.

5. Все упражнения начинаются с 1-4 повторений, доводя постепенно до 12 -15 для каждого упражнения.

6. ЛФК выполняется максимально долго, годами, иногда всю жизнь

Анализ различных методов реабилитации при остеохондрозе позвоночника показал, что современные технологии реабилитации обеспечивают повышение эффективности лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий и приводят к сокращению сроков лечения остеохондроза позвоночника. Описанные методы реабилитации являются высокоэффективными и благоприятно влияют на снижение клинических проявлений остеохондроза позвоночника. Применение высокоэффективных программ физической реабилитации открывают новые возможности реабилитации больных с остеохондрозом позвоночника.

### Литература

1. Антонов И.П. Шейный остеохондроз: клиника, лечение и профилактика // Здорово-охранение Беларуси. – М.: Антидор, 2000. – 568 с.
2. Белая Н.А. Лечебный массаж. – М.: Советский спорт, 2001.- 300 с.
3. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных. – СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2004. – 304 с.
4. Дривотинов, Б.В. Физическая реабилитация при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника: учеб. пособие. / Дривотинов Б.В., Полякова Т.Д., Панкова М.Д. – Мн.: БГУФК, 2005. – 211 с.
5. Елифанов В. А. Лечебная физическая культура и массаж. – М.: ГЕОТАР – МЕД.2002. – 558с.
6. Милукова И. В., Евдокимова Т.А. Лечебная физкультура: Новейший справочник / Под общей ред. проф.Т.А. Евдокимовой. – СПб.: Сова; М.; Изд-во Эксмо, 2005. – 862 с.
7. Мухин В. М.. Физическая реабилитация. Киев, Олимпийская литература. 2000 год.
8. Олейников А.А., Комаров О.П., Иванова Т.В., Зайцев А.А. Применение перистальтной электропунктуры для купирования вертебрального болевого синдрома //



- Тезисы докладов 1-го съезда врачей железнодорожного транспорта России. – Москва, 2004. – С. 199.
9. Олейников А.А., Шумахер Г.И., Восканян Л.Р., Баженов В.Н. Состояние психологического статуса у больных с поясничными радикулопатиями в стадии ремиссии // Современные проблемы восстановительной медицины и курортологии: Материалы III юбилейной научно-практической конференции. – Барнаул, 2005. – С. 159-160.
  10. Полякова, Т.Д. Профилактика и реабилитация остеохондроза шейного отдела позвоночника / Т.Д. Полякова [и др.] // Современные проблемы физической реабилитации: сб. науч. ст. / Под ред. Т.Д. Поляковой, М.Д. Панковой. – Мн, 2002. – С. 9–13.
  11. Шумахер Г.И., Олейников А.А., Лесничев А.Г. Лечение больных с корешковыми синдромами поясничного остеохондроза в условиях санатория «Барнаульский» // Курортология и физиотерапия Сибири в концепции развития здравоохранения и медицинской науки Российской Федерации: Материалы научной конференции. – Томск, 2002. – С. 109-110.
  12. Юрик О.Ю. Неврологічні прояви остеохондрозу – патогенез, клініка, лікування. – Київ, Здоров'я 2001р. – 255с
  13. Дубчук О.В., Усова О.В. Проблеми розвитку, лікування та реабілітації остеохондрозу хребта на сучасному етапі // Молодіжний науковий вісник – 2008, № 2, с. 30-33
  14. Єпіфанов, В.А., Єпіфанов, А.В. Остеохондроз хребта/В.А. Єпіфанов// Відновне лікування при захворюваннях і пошкодженнях хребта/Под ред. В.А. Єпіфанова, О.В. Єпіфанова. – М.: МЕДпресс-інформ, 2008. – С. 135-188.
  15. Малахов, Г. П. Профілактика і лікування хвороб хребта/Г. П. Малахов. – Донецьк: Сталкер, Генеша, 2007. – 239 с.
  16. Крук Б.Р., Павловський Д.О. Фізична реабілітація осіб з шийно-больовим синдромом при остеохондрозі хребта // LibRar.Org.Ua
  17. Фокін, В.Н. Масаж та інші методи лікування/В.М. Фокін. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. – 672 с.

# **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ЛИСТЬЯМИ СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ**

Кривуша О.А., Самура Б.А.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Важной проблемой экспериментальной фармакологии является поиск новых эффективных противовоспалительных средств. Фармакологическая коррекция воспалительного процесса нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) продолжает привлекать внимание экспериментаторов и клиницистов. В то время, как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате снижения синтеза гастропротекторных простагландинив, селективные блокаторы циклооксигеназы-2 [8-10] несут угрозу развития тромботических осложнений и инфаркту миокарда [4, 11, 12, 13].

Лечение лекарственными средствами растительного происхождения известно с глубокой древности народной медицины и продолжает развиваться поныне. Лекарственные растения представляют собой неисчерпаемую кладовую природных препаратов [1].

В последние годы интерес к фитотерапии возрос. Новый виток в ее развитии потребовал пересмотра отношения к ней, а также разработки современных методик ее проведения [7].

Фитотерапия предусматривает назначение лекарственных растений, позволяющие индивидуализировать лечение с учетом классификации болезней, их этиопатогенетической сущности, ведущих симптомов и синдромов, а также получить наибольший и по возможности быстрый клинический эффект с минимумом побочных реакций [7].

Лекарственные растения, оказывая системное воздействие на организм, стимулируют функции различных органов и систем, обеспечивают комплексное поступление в организм биологически активных веществ, что важно при лечении хронических заболеваний. Применение фитотерапии к тому же сокращает расходы на лечение [2].

Лекарственные растения синтезируют огромное разнообразие биологически активных веществ (аскорбиновую кислоту, витамин В<sub>1</sub>, Е, алкалоиды, эфирное масло, витамин Р, фитонциды, сапонины, микроэлементы, каротиноиды: каротин, ликопин, рубиксантин, ликопин, цитроксантин, виолоксантин, флавохром, флавоксантин, флаваноиды: нарцисин, рамнетин, изорамнетин-3-триглюкозид, изокверцетин, дубильные вещества, кумарины, слизи, сесквитерпены, органические кислоты: яблочная, уксусная, муравьиная, пентадециловая, салициловая, каприловая, нониловая, изовалериановая и др.), которые являются неисчерпаемым источником новых органических веществ природного происхождения [1, 7]. Лечение заболеваний, в патогенезе которых ведущее место

имеет воспалительный процесс, имеет важное значение и является актуальной проблемой современной клинической медицины [6, 11].

Наличие противовоспалительной активности в ряде лекарственных растений (смородина черная, ноготки лекарственные, ромашка лекарственная, грецкого ореха, тысячелистник обыкновенный и мать-и-мачехи) является существенным резервом создания в новых противовоспалительных средств растительного происхождения [8].

Цель работы явилось изучение противовоспалительной активности растительных сборов с листьями смородины черной в опытах на белых крысах линии Вистар.

**Материалы и методы.** Объектом наших исследований были взяты растительные сборы (табл. 1). Антиэкссудативный эффект изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена – каррагинина [3]. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар массой 175-195 г. Из заготовленного растительного сырья лекарственных растений составляли сборы № 1-6 из которых по методике ГФ XI приготавливали водные настои.

Приготовленные настои использовали для изучения противовоспалительной активности в опытах на белых крысах. Водные настои (№ 1-6) в дозе 1 мл на 100 г массы крысы вводили внутривентрально с помощью специального металлического зонда, за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем лапки до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс по сравнению с контрольными животными и выражали в процентах.

*Таблица 1*

### **Растительные сборы с листьями смородины черной**

Сырье лекарственных растений	№ растительных сборов					
	1	2	3	4	5	6
Листья смородины черной, г	3,0	3,0	2,0	3,0	3,0	10,0
Цветочные корзинки ноготков лекарственных, г	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	-
Цветочные корзинки ромашки лекарственной, г	3,0	-	2,0	2,0	-	-
Листья грецкого ореха, г	2,0	1,0	2,0	-	2,0	
Трава тысячелистника обыкновенного, г	-	2,0	2,0	-	3,0	-
Листья мать-и-мачехи, г	-	2,0	-	3,0	-	-

В качестве препарата сравнения использовали вольтарен (ЕД50=8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

$U_k$  и  $U_o$  соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1].

При проведении экспериментов животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [3].

Статистическую обработку данных в опытных и контрольных групп проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel. Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента [5]. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты полученных экспериментальных исследований представлены в рис 1. Настой №1, в состав которого входили листья смородины черной, мать-и-мачехи и грецкого ореха, трава тысячелистника обыкновенного, цветочные корзинки ноготков и ромашки лекарственных в дозе 1 мл на 100 г массы крысы, проявил антиэкссудативный эффект, уменьшая развитие экспериментального отека лапки у крысы на 17,1%. Выраженная противовоспалительная активность была обнаружена в настое со сбора №2, в состав которого входят листья смородины черной, цветочные корзинки ноготков лекарственных, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, листья мать-и-мачехи. Настой из этого сбора вызывал угнетение экспериментального отека лапки у крыс в среднем на 40,1%

Замена листьев смородины черной и листьев мать-и-мачехи (сбор №2) на цветочные корзинки с цветоносами ромашки лекарственной (сбор №3), привела к уменьшению антиэкссудативной активности в среднем на 9,6%.

Замена листьев грецкого ореха и травы тысячелистника обыкновенного (сбор №3) на листья мать-и-мачехи (сбор №4) привела к уменьшению противовоспалительной активности на 12,4% по сравнению с настоем из растительного сбора №2.

Растительный сбор №5, в состав которого входили листья смородины черной, цветочные корзинки ноготков лекарственных и цветочные корзинки ромашки лекарственной, уменьшал развитие экспериментального отека лапки у крыс в среднем на 19,9%

### Выводы

Выраженную противовоспалительную активность проявил настой из растительного сбора №2, но по антиэкссудативному эффекту действие настоя из сбора №2 на 3,6% уступает действию эталонного препарата сравнения диклофенака натрия.

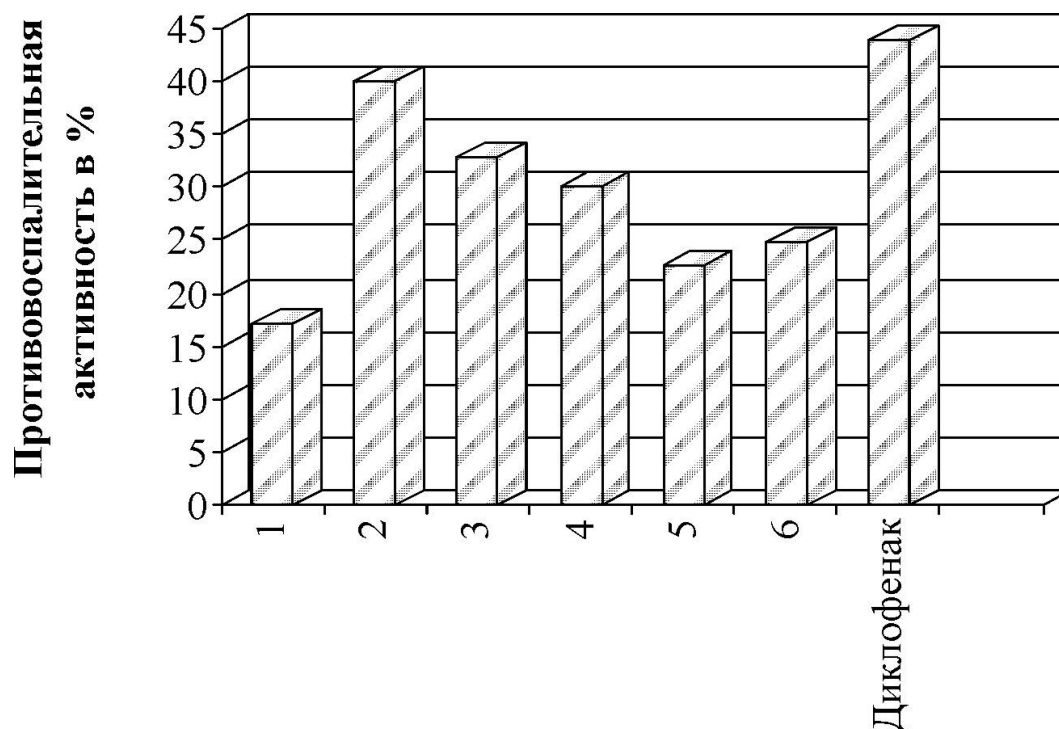


Рис. 1. Противовоспалительная активность растительных сборов с листьями смородины черной

#### Литература

1. Виноградова Т.А. Практическая фитотерапия / Т.А.Виноградова, Б.Н.Гажёв и др.// М.: «ОЛЬМА-ПРЕСС»; СПб.: Уздательский Дом «Нева», «Валери СПД», 1998. – 640 с.
2. Гродзінський А.М. Лікарські рослин: Енциклопедичний довідник / Відп. Ред. А.М. Гродзінський. – Голов. ред.. УРЕ, –1989. – 544 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В.Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С.433-443.
4. Каратеев А.Е НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А.Е. Каратеев, Н.Н. Коновалова, А.А. Литовченко и др. // Клин. мед., 2005.– №5. – С. 33-38.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич и др./ – К.: Морион, 2000. – 320 с
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]- М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. –1206 с.
7. Нестеровская А.Ю. Энциклопедия травцелительства / А.Ю.Нестеровская, Т.Д.Реднюк, Л.Я.Спешилов и др. – М.: КРОН-ПРЕСС, 199. – 736 с.
8. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / Trafford L. J., Lipsky P. E., Brooks P. et. al. // Arthritis Rheum, 2000.– Vol. 43 – P. 4-13.
9. Bennet A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. – 2000. – № 1. – P. 277-286.

10. Crofford L.J. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L.J.Crofford, P.E.Lipsky, P.Brooks et. al. // *Arthritis Rheum*, 2000.– Vol. 43 – P. 4-13.
11. Gislason G. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen et al. // *Circulation*, 2006. – Vol.113, № 25. – P.2906-2913.
12. Graham D.J. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D.J.Graham, D.Campen, R.Hui et al. / *Lancet*, 2005. – Vol. 365 – P. 475-481.
13. Hudson M. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M.Hudson, E. Rahme, H.Richard, L.Pilote et al. // *Arthritis Rheum*, 2007. – Vol.57, № 33.– P. 516-523.

# ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Матвійчук О.П., Самура Б.А.  
Національний фармацевтичний університет

Фундаментальні відкриття патофізіологічних механізмів болю явилися могутнім стимулом в створенні нових знеболюючих засобів, оригінальних форм і способів їх застосування. Проте, не дивлячись на значну кількість методів медикаментозного і немедикаментозного знеболення, терапія гострого болю залишається актуальною проблемою клінічної медицини.

Біль є поширеним симптомом, який супроводжує перебіг більшості захворювань людини. Розвиток болю призводить до функціональних порушень діяльності серцево-судинної системи, органів дихання, шлунково-кишкового тракту і ін. [5].

В теперішній час для купірування больового синдрому широко застосовуються ненаркотичні анальгетики, а саме нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які володіють анальгетичними властивостями [4]. Більшість лікарських препаратів даної групи поряд з терапевтичним ефектом можуть надавати небажану побічну дію. Тривалий прийом неселективних НПЗЗ пов'язаний з ризиком розвитку побічних ефектів: гастропатії, нефропатії, погіршенням перебігу артеріальної гіпертензії і серцево-судинної недостатності, особливо у хворих старшого віку [2, 6, 11].

Останніми роками особлива увага привернута до розробки препаратів нового покоління. Анальгетичний і протизапальний ефекти НПЗЗ пов'язані із пригніченням активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у вогнищі запалення, а пригнічення ізоформи ЦОГ-1 призводить до порушення фізіологічних реакцій: синтезу простагландинів класу E у слизовій оболонці шлунку і розвитку ерозивно-виразкового ураження [11, 12, 15].

Світовий досвід свідчить, що НПЗЗ при тривалому прийомі можуть викликати розвиток шлункових кровотеч. Такі побічні реакції, що виникають після прийому НПЗЗ представляють найбільшу загрозу для хворих ревматоїдними артритидами, оскільки вони приймають великі дози НПЗЗ і нерідко у поєднанні з глюкокортикостероїдами [8, 15, 16].

Неселективні НПЗЗ несуть загрозу розвитку виразкового ураження внаслідок зниження синтезу гастропротекторних простагландинів, а селективні блокатори ЦОГ-2 розвитку тромботичних ускладнень та інфаркту міокарда [6, 13, 14]. В зв'язку з цим подальший пошук нових анальгетичних засобів є актуальним.

Результати комп'ютерного прогнозу видів фармакологічної активності за програмою PASS свідчать, що з високим ступенем ймовірності вперше синтезовані 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну можуть проявляти анальгетичні властивості, що стало підставою для проведення даних досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препаратів» (№ державній реєстрації 0108U007008).

Мета роботи вивчення залежності анальгетичної активності від структури похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну.

**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження були 20 синтезованих сполук у ряду 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, а чистота синтезованих сполук контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Анальгетичну активність серед 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (спол. 1-20) визначали на моделі «оцтових корчей» в дослідах на щурах лінії Вістар обох статей масою 170-195 г. Корчі викликали внутрішньочеревинним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчів проводили через 20 хвилин після внутрішньочеревинного введення оцтової кислоти протягом 30 хвилин. Речовини, що вивчаються, вводили внутрішньошлунково у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub>, за допомогою спеціального металевого зонда, за 30 хвилин до введення оцтової кислоти. Анальгетичну активність досліджених сполук порівнювали з ефектом диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>) і виражали у відсотках зниження числа оцтових корчів у дослідних тварин в порівнянні з контрольними групами [1].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питаннях захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей [1].

Отримані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики по критерію *t* Стюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-2000», електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0 [3].

**Результати і їх обговорення.** Встановлено, що більшість похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (табл. 1) проявили анальгетичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 10,4% до 50,6%.

Найбільший анальгетичний ефект виявила сполука №14, яка має *n*-бромобензиліденгідразиновий радикал у 8-му положенні молекули 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Вказана сполука у дозі 21,8 мг/кг зменшує кількість оцтових судом на 50,6%. Заміна в 8-му положенні *n*-бромобензиліденгідразинового (спол. №14) радикалу на гідразиновий (спол. №1), *o*-гідроксibenзиліденгідразиновий (спол. №4) *n*-гідроксibenзиліденгідразиновий (спол. №16), (*a*-метил)-*n*-нітробензиліденгідразиновий (спол. №15), *o*-хлорбензиліденгідразиновий (спол. №7), *n*-етоксі-бензиліденгідразиновий (спол. №18) призводить до зменшення анальгетичної активності з 50,6% до 31,2%.



## Анальгетична активність 7,8-дизаміщених теоброміну (n=7)

№ Сполуки		Доза, мг/кг	Анальгетична активність		
			Кількість корчів	% до контролю	Активність у %
1	$\gamma$ - $\gamma$ -2769	19,3	14,2 $\pm$ 1,7	52,8	47,2
2	$\gamma$ -2791	18,4	24,1 $\pm$ 1,9	89,6	10,4
3	$\gamma$ -2792	20,7	23,6 $\pm$ 1,5	87,7	12,3
4	$\gamma$ -2793	20,1	15,3 $\pm$ 1,4	56,9	43,1
5	$\gamma$ -2794	20,9	20,2 $\pm$ 1,3	75,1	24,9
6	$\gamma$ -2795	20,2	19,8 $\pm$ 1,6	73,6	26,4
7	$\gamma$ -2796	17,6	18,3 $\pm$ 1,9	68,0	32,0
8	$\gamma$ -2797	16,9	23,3 $\pm$ 2,1	86,6	13,4
9	$\gamma$ -2798	21,3	21,7 $\pm$ 1,8	80,7	19,3
10	$\gamma$ -2799	20,2	21,9 $\pm$ 1,7	81,4	18,6
11	$\gamma$ -2802	16,0	28,4 $\pm$ 1,9	105,6	–
12	$\gamma$ -2803	17,6	29,7 $\pm$ 2,3	110,4	–
13	$\gamma$ -2805	20,7	23,1 $\pm$ 1,6	85,9	14,1
14	$\gamma$ -2806	21,8	13,3 $\pm$ 1,4	49,4	50,6
15	$\gamma$ -2808	12,6	17,4 $\pm$ 1,5	64,7	35,3
16	$\gamma$ -3394	14,5	17,2 $\pm$ 1,2	63,9	36,1
17	$\gamma$ -3398	13,4	19,7 $\pm$ 1,8	73,2	26,8
18	$\gamma$ -3399	17,2	18,5 $\pm$ 1,6	68,8	31,2
19	$\gamma$ -3401	17,5	22,9 $\pm$ 1,3	85,1	14,9
20	$\gamma$ -3402	15,9	17,7 $\pm$ 1,6	65,8	34,2
Диклофенак натрія		8,0	14,6 $\pm$ 1,41	54,3	45,7
Контроль		–	26,9 $\pm$ 2,3	100	–

Примітка: \*, \*\* – вірогідність результатів при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , відповідно, в порівнянні з групою контролю.

Можна припустити, що протизапальний ефект 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофілінуреалізується за рахунок інгібування експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів [10].

Введення (2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразинового (спол. №11) та (5'-бромо-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразинового (спол. №12) радикалів у 8 положення молекули 7-*p*-метилбензил-8-заміщених теофіліну сприяє проявленню посилення рефлекторної реакції на оцтовий подразник. Кількість оцтових судом збільшилась на 5,6% та 10,4% відповідно.

Встановлено, що анальгетична активність сполуки №14 перевищує дію еталонного препарату порівняння диклофенаку натрію на 4,9%.

## Висновки

1. Найбільший анальгетичний ефект виявила сполука №14, яка має п-бромобензиліденгідразиновий радикал у 8 положенні молекули 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну, яка в дозі 21,8 мг/кг зменшує кількість оцтових судом на 50,6%, та перевищує дію диклофенаку на 4,9%.

2. Похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних анальгетичних препаратів.

## Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В.Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С.433-443.
2. Каратеев А.Е НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А.Е. Каратеев, Н.Н. Коновалова, А.А. Литовченко и др. // Клин. мед., 2005.– №5. – С. 33-38.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич и др./. – К.: Морион, 2000. – 320 с
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.].- М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. –1206 с.
5. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач, 2002, №4. – С. 15-19
6. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Фарматека, 2005. – № 7 – С.10-14.
7. Романенко Н.И. Синтез и биологическая активность производных 3-метил-8-пиперазиноксантина / Н.И.Романенко, Б.А.Прийменко, Б.А.Са-мура//Запорожский медицинский журнал.- № 1, Т.2.- 2004.- С. 16-19.
8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // В.Н.Сороцкая, А.Е.Кара-теев и др.// Научно-практическая ревматология, 2005. – № 4. – С. 34-37.
9. Crofford L.J. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L.J.Crofford, P.E.Lipsky, P.Brooks et. al. // Arthritis Rheum, 2000.– Vol. 43 – P. 4-13.
10. Gislason G. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen et al. // Circulation, 2006. – Vol.113, № 25. – P.2906-2913.
11. Graham D.J. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D.J.Graham, D.Campen, R.Hui et al. / Lancet, 2005. – Vol. 365 – P. 475-481.
12. Hudson M. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M.Hudson, E. Rahme, H.Richard, L.Pilote et al. // Arthritis Rheum, 2007. – Vol.57, № 33.– P. 516-523.
13. Nicola P.J. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / H.Maradit-Kremers, C.S. Crowson. et al. // Arthr. Rheum., 2005. – Vol. 52.– P.402-411.

14. Moore R.A. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / R.A.Moore, S.Derry, G.T.Makinson, H.J.McQuay et al. // *Arthr. Research and Ther.*, 2005.—Vol. 7, № 3. — P.644-665.
15. Panoulas V. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / V.Panoulas, K.Douglas, A.Stavropoulos-Kalinoglou et al.// *Rheumatology*, 2008.— Vol. 47, № 1.— P. 72-75.
16. Warrington K.J. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multivessel coronary artery disease: a case control study / K.J.Warrington, P.D.Kent, R.L.Frye et al. // *Arthritis Res Ther*, 2005. — Vol.7, № 5.— P. 984-991.

## ПЕРСОНАЛІЗОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАСОБАМИ СИСТЕМ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ ЛІКУВАЛЬНИХ РІШЕНЬ

<sup>1</sup>Мельников В.А., <sup>2</sup>Мельникова Н.І., <sup>2</sup>Кукул А.В.

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Д.Галицького, м. Львів

<sup>2</sup>Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів

Проблема діагностики стану складних систем, що характеризуються великою кількістю контрольованих параметрів і можливих станів, є однією з центральних в багатьох галузях людської діяльності. Особливого значення ця проблема набуває у тих випадках, коли відсутність своєчасного та ефективного оцінювання стану об'єкта призводить до його загибелі чи значних пошкоджень. Це, перш за все, стосується складних систем діагностики та лікування стану здоров'я людини. Оскільки прийняття рішень є результатом опрацювання певної інформації про пацієнта й базується на використанні накопичених знань, можна очікувати, що комп'ютерні системи штучного інтелекту й системи підтримки прийняття рішень здатні допомогти лікареві у розв'язанні завдань діагностики та вибору лікувальної тактики.

Сучасна консервативна терапія характеризується стійкою тенденцією до стрімкого збільшення кількості та спектру новітніх препаратів. Наслідком цього є об'єктивні труднощі вибору раціональної схеми лікування.

Виникає проблема персоналізації даних, що є однією з важливих задач, які виникають під час розробки, проектування та вдосконалення інформаційних систем в усіх областях людської діяльності. Персоналізація дає можливість застосувати уніфіковані методи опрацювання інформації при розгляді конкретних об'єктів з їхніми індивідуальними характеристиками. Медицина є галуззю людської діяльності де персоналізація відіграє важливу роль при наданні валідної медичної допомоги хворим з будь-якою патологією. Отже, персоналізована медицина – це певна модель організації медичної допомоги людям, яка базується на виборі діагностичних, лікувальних чи профілактичних засобів, які були б оптимальними для вибраної особи з огляду на її генетичні, фізіологічні, біохімічні чи інші особливості. Головна мета персоналізованої медицини – оптимізувати та персоналізувати профілактику та лікування, уникнути небажаних побічних ефектів через виявлення індивідуальних особливостей організму людини.

Розвиток персоналізованої медицини все більше впливає на напрямки розробки медичних препаратів. Саме через це фармацевтичні компанії змушені змінити свої парадигми дослідження та розвитку, крім того змінюється також процес прийняття рішення щодо того, чи застосовувати певний препарат при лікуванні конкретного хворого. Хоча розвиток персоналізованої медицини вимагає більше ресурсів та більше організаційних змін, крім того більшість цих змін повинні виконуватися за межами фармацевтичної галузі. Це сприяє подальшому вивченню персоналізованих підходів у медицині під час аналізу індивідуальної інформації пацієнтів; розробки методів призначення лікування

та персональних оцінок ризику захворювань, з урахуванням якості життя хворих; та формування рекомендацій щодо фармакотерапії з урахуванням особливостей хворого. Особливості такого підходу вимагають створення та впровадження нових технологій персоналізованої медицини.

Сьогодні практично жоден етап діагностики не обходиться без комп'ютерних технологій. Поряд з цим інтелектуальні інформаційні системи (ІС) знаходять досить обмежене застосування в практичній медицині. На даний час медичні ІС реалізуються як пошукові медичні бази даних, забезпечені «інтелектуальними мережами», що не лише вдосконалює роботу лікаря, й сприяє дослідженню широкого спектра фармакологічної продукції. Медичні інформаційні технології з теоретичної й ексклюзивної площини сьогодні впритул наблизилися до медичної практики. Це спонукало дослідників з питань моделювання ІС розробляти нові методи швидкого вирішення актуальних медичних задач, внаслідок чого підвищився би рівень інтелектуальної підтримки сучасного лікаря-фахівця. Однак розроблені на сьогодні методи призначення лікування не дають змоги враховувати особливостей хворого, що призводить до призначення лише «шаблонних» схем лікування. Отже задача розробки методу, що враховує дані поточного стану пацієнта та дані анамнезу хвороби – є однією з найактуальніших задач при проектуванні систем підтримки прийняття лікувальних рішень.

Ключовою задачею використання систем підтримки лікувальних рішень (СПЛР) є створення методу, який імітує роботу експерта визначеної області та спрощує процес визначення персоналізованої схеми лікування, що включає перелік найефективніших препаратів при конкретній патології з врахуванням індивідуальних характеристик хворого. Актуальність цього методу полягає у вдосконаленні та персоналізації лікування, що застереже пацієнта від небажаних побічних ефектів через виявлення індивідуальних особливостей організму.

Найкращий спосіб оцінки та опрацювання медичної інформації – це застосування методу дерева цілей, що орієнтований на одержання повної та відносно стійкої структури цілей, проблем, функцій, напрямків, тобто такої структури, яка мало буде змінюватися протягом певного періоду часу при неминучих змінах, що відбуваються в будь-якій системі, яка вдосконалюється.

Під час опрацювання медичної інформації часто стикаємось з проблемою неефективності існуючих методів аналізу даних. При аналізі медичних даних слід звернути увагу на процес опрацювання знань, що відбувається за схемою:

- збір експериментальних даних,
- організація їх в вигляді таблиць,
- пошук схеми міркувань, яка робить отримані результати очевидними і дає можливість передбачити нові факти.

Підходячи до задачі з різних точок зору, керуючись знанням предметної області, досвідом і використовуючи різні евристичні підходи ми рухаємось від грубої моделі до практичної реалізації процесу.

Найбільш визнаним підходом до прийняття медичних рішень є дотримання процедури виконання обов'язкових дій, а саме:

- опрацювання вхідної інформації, що визначає характер проблеми;

- окреслення цілей вирішення даної проблеми;
- корекція цілей на основі опрацьованої інформації про пацієнта;
- визначення механізму вирішення проблеми;
- аналіз отриманих результатів;
- формулювання експертних рішень.

Процес створення СПЛР є ітераційним, тому на перших кроках необхідно максимально обмежувати число вхідних величин, використовуючи лише найбільш значущі. Якщо гіпотеза про достовірність експертної оцінки не підтверджена, тоді необхідно використовувати додаткові вхідні величини. Такий підхід гарантує відсутність надмірної інформації в базі знань, що підвищує надійність функціонування ЕС. Кількість рівнів по кожній вхідній величині залежить від коефіцієнта значущості цієї величини і від величини похибки лабораторного обладнання. Слід пам'ятати, що кількість вхідних величин і їх рівнів постійно збільшуються, у зв'язку з вдосконаленням лабораторного обладнання і збільшення бази знань, що сприяє підвищенню достовірності експертної оцінки.

Природним методом вирішення такого завдання є перебір всіх можливих значень вихідних даних (препаратів). Для кожного захворювання виконується рішення прямої задачі – побудова всіх можливих варіантів розвитку причинно-наслідкових зв'язків (на основі інформації з бази знань, сформованої експертами, значень анатомо-фізіологічних особливостей пацієнта і значень, що відбулися з ним подій). При розробці методів персоналізованого підходу призначення лікування виникає потреба при визначенні якісної комплексної оцінки характеристик стану пацієнта.

Використання показників комплексної оцінки стану пацієнта під час проведення лікування дозволить об'єктивізувати ці динамічні зміни, що відбуваються у стані хворого під впливом терапії, а також підібрати найбільш адекватні терапевтичні заходи в процесі лікування хворого. Оцінка стану після проведення лікування у порівнянні з первинними даними показує ефективність проведеної терапії.

Результатом розв'язку задачі є один або кілька взаємовиключних препаратів, кожен з яких представляє собою розписану схему прийому та дози, які підібрані індивідуально до пацієнта.

Алгоритм розв'язання цієї задачі є вельми нетривіальним. Основна робота полягає в правильній організації бази знань. При роботі системи підтримки лікувальних рішень використовують фактичні знання, що повідомляються СПЛР експертом у процесі діалогу і відображують погляди людини щодо інтерпретації даних на момент роботи. Процедурні знання тісно пов'язані з фактичним накопиченням досвідом, на основі якого відпрацьовувались правила, що регламентують поведінку системи.

Знання, на основі яких здійснюють керування, дають змогу підбирати найкращу стратегію у роботі системи. Алгоритм роботи системи відображає послідовність виконання процесів введення, опрацювання та виведення даних у системі, рис. 1.

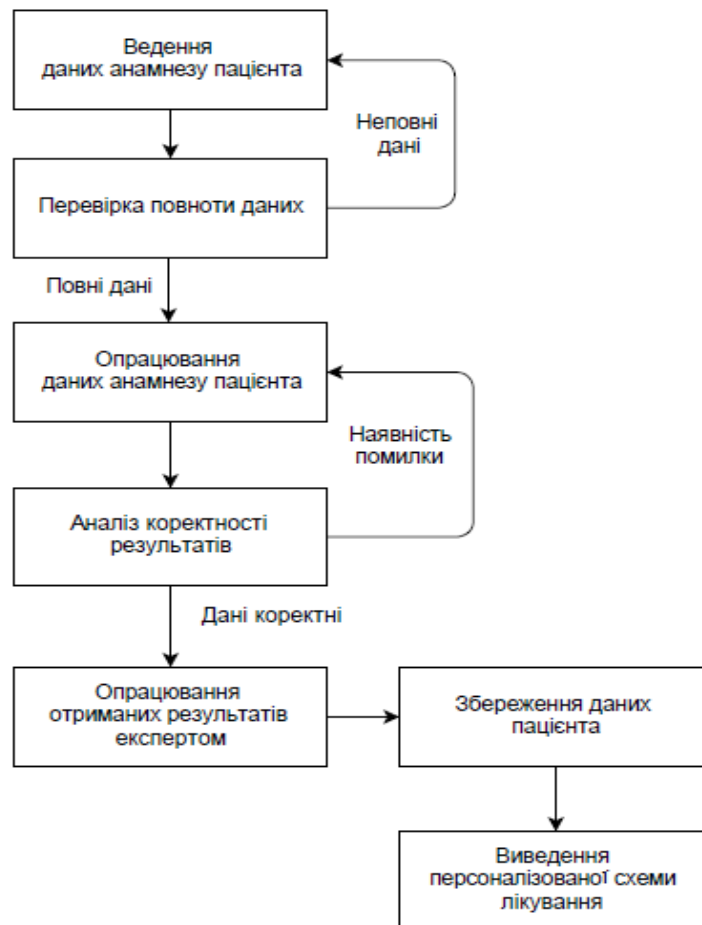


Рис. 1. Алгоритм роботи СПЛР

Сучасна конкурентоздатність залежить від можливостей доступу, обробки та аналізу інформації. При кваліфікованому опрацюванні інформації виникає проблема неефективності існуючих алгоритмів методів аналізу даних. Найчастіше аналітики стикаються з ситуацією, коли важко зробити які-небудь чіткі припущення, щодо досліджуваної задачі. Проведені дослідження стосовно застосування алгоритму прийняття медичних рішень, який дає змогу формалізувати процес призначення лікування хворих з різною патологією. Отже результатом роботи системи підтримки прийняття лікувальних рішень, є персоналізована схема лікування, яку отримує лікар-експерт на базі проведеного аналізу множини параметрів стану пацієнта.

### Висновки

Застосування систем підтримки прийняття рішень в медицині, без сумніву, сприяє прогресивному розвитку інформаційного потенціалу, який є універсальним засобом вирішення широкого кола завдань на різних етапах лікування пацієнта. Для лікарень СПЛР є безцінними інструментами, завдяки яким лікарі можуть швидше та точніше приймати життєво важливі рішення та покращити обслуговування пацієнтів. Отже, забезпечення швидкого та

безперебійного функціонування інформаційних потоків дасть змогу досягти у сфері охорони здоров'я значних успіхів.

#### Література

1. Башмаков А.И. Интеллектуальные информационные технологии: Учеб. Пособие./ А.И. Башмаков, И.А Башмаков. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. – 304 с
2. Christopher-Paul Milne. Lack of Clinically Useful Diagnostics Hinder Growth in Personalized Medicines/ Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD) /July 19, 2011. – [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/pr\\_ir\\_jul-aug\\_2011](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_ir_jul-aug_2011)
3. Neelambar Kaipatur DMD. Accuracy of Computer Programs in Predicting Orthognathic Surgery Hard Tissue Response/Neelambar Kaipatur DMD// Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.2009 – 1628-1639 Pages
4. PaxScan Products. Technical Specifications. Manufactured by Varian Medical Systems. 2009. – <http://www.varian.com/media/xray/products>



# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРАКТИКЕ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АМБУЛАТОРНО- ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Молдахметова Б.С., Ахимова А.Д., Гурцкая Г.М., Айсина Ж.Т.  
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан,  
Лекарственный информационно-аналитический центр

**Актуальность.** Для современных направлений развития мировой системы здравоохранения характерно смещение приоритетов от жесткой экономии расходов на оказание медицинской помощи и поиску наиболее эффективных методов их использования. Постоянно растущие расходы здравоохранения на медицинское обслуживание населения стали глобальной международной проблемой, независимо от политического строя и экономического пути развития страны. Если для развивающихся стран источниками таких расходов является инфляция, то в развитых странах – это демографические показатели (например, увеличение доли людей пожилого и старческого возраста), а также увеличение заработной платы медицинских работников, применение дорогостоящей медицинской техники и лекарственных средств. Все вышеназванные факторы для системы здравоохранения любых стран и с любой экономикой создают серьезные трудности [1, 2].

Среди всех расходов на здравоохранение наибольший удельный вес занимают затраты на лекарственные средства, которые составляют около 70% всех материальных ресурсов здравоохранения. В связи с этим во всем мире проводятся исследования по оценке рационального использования, в первую очередь, лекарственных средств, с точки зрения их эффективности и экономичности [3-5].

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рациональное использование лекарственных средств подразумевает правильное, соответствующее и надлежащее использование лекарственных средств. Рациональное использование означает, что пациенты получают надлежащие лекарственные препараты в правильных дозировках, на соответствующий период времени и по самой низкой стоимости для них и их сообщества (WHO, 1985). Рационализация процесса отбора лекарственных средств является одним из первых шагов в оптимизации затрат на лекарственное обеспечение как в рамках закупок в стационарах, так и амбулаторного обеспечения льготных категорий граждан [6,7].

Повышению степени рациональности фармакотерапии и увеличению доступности лекарственных средств для пациентов должно способствовать внедрение формулярной системы, однако, это не гарантирует их правильного назначения и использования, поэтому актуальным на сегодняшний день является

внедрение системы оценки использования лекарственных средств на всех уровнях оказания медицинской помощи [8, 9].

Сегодня в рамках Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» Казахстанскому здравоохранению определена стратегическая задача по приоритетности первичной медико-санитарной помощи, развитию эффективной системы лекарственного обеспечения, позволяющей повысить качество фармакотерапии и снизить число госпитализаций.

В связи с этим, сотрудниками Лекарственного информационно-аналитического центра (ЛИАЦ) в рамках реализации Проекта «Передача технологий и проведение институциональной реформы в секторе здравоохранения Республики Казахстан», совместно с консалтинговой компанией Euro Health Group (Дания) уже второй год проводится исследование по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС). Результаты данного исследования в 2011 году послужили основой для проведения широкомасштабной информационной кампании, а так же разработки рекомендаций, бюллетеней для врачей и проведения тематических обучающих семинаров для специалистов в области здравоохранения. По результатам 2012 года уже можно наблюдать некоторые позитивные сдвиги и рассматривать данный процесс в динамике.

Следует отметить, что изменение существующей практики в сторону рационального назначения лекарственных средств – трудоемкая задача, требующая определенных трудовых и временных затрат. Именно поэтому Лекарственным информационно-аналитическим центром для проведения целенаправленного тематического информирования было запланировано ежегодное проведение данного исследования.

### **Цель исследований**

1. Провести стандартное исследование Всемирной организации здравоохранения по практике назначения лекарственных средств в медицинских организациях, оказывающих первичную медицинскую помощь в регионах Республики Казахстан, выбранных рандомизированным способом.

2. По результатам информационной работы провести повторное исследование практики назначения лекарственных средств с использованием индикаторов ВОЗ и установленных методик.

3. Провести сравнительный анализ полученных данных.

**Материалы и методы.** Исследования практики назначения лекарственных средств были проведены специалистами Лекарственного информационно-аналитического центра, являющегося государственной организацией, при методологической поддержке международной консалтинговой компании Euro Health Group (Дания), в 49 медицинских организациях, оказывающих первичную медицинскую помощь в городах Астана, Актобе, Петропавловск, Усть-Каменогорск.



Рис. 1. Регионы Республики Казахстан, принявшие участие в исследовании

Период проведения исследований с 1 апреля по 13 мая 2011 г. и с 19 ноября по 28 декабря 2012 года. Данное исследование было направлено на получение информации по 8 индикаторам, определенным на основе стандартных индикаторов ВОЗ в качестве критериев оценки практики прописывания лекарственных средств врачами и как основные элементы помощи пациентам:

I. Индикаторы назначения лекарственных средств:

- среднее число назначенных лекарств за консультацию;
- процент лекарств, прописанных по генерическому наименованию;
- процент назначения антибиотиков;
- процент назначения инъекций;
- процент назначенных лекарств, которые входят в Республиканский лекарственный формуляр ;

II. Индикаторы качества оказания услуг пациентам:

- среднее время консультации;

III. Индикаторы учреждения:

- наличие в медицинской организации копии Республиканского лекарственного формуляра;
- наличие независимой информации о лекарственных средствах.

Всего было произведено в 2011 году 3349 записей, из которых 1749 произведены проспективно и 1600 – ретроспективно. В 2012 году – 4830, из которых 2417 проспективных записей и 2413 ретроспективных.

**Результаты и их обсуждение.** Для сравнения эффективности работы различных учреждений было собрано не менее 30 проспективных и 30 ретроспективных записей в каждой медицинской организации. Ретроспективные данные извлекаются из медицинской документации и отражают использование лекарственных средств во время посещений врача, имевших место в прошлом. Нами было рассмотрено 1600 (2011 г.) и 2413 (2012 г.) ретроспективных запи-

сей из амбулаторных карт больных глубиной поиска в 1 год. Во время посещений врача исследователями регистрировались проспективные данные непосредственно в день посещения медицинской организации.

Анализ основного показателя лекарственной нагрузки – среднего числа назначенных лекарственных средств за консультацию показал, что нет каких-либо статистически значимых различий в ретроспективных и проспективных показателях, полученных на приеме у врача. Среднее количество лекарств, назначенных каждому пациенту, составило 3,3 ед. в 2011 году и 2,9 ед. в 2012 году (рис. 2).



Рис. 2. Среднее число препаратов, выписанных на одного пациента

Отсутствие статистически значимых различий в ретроспективных и проспективных показателях может говорить о том, что присутствие исследователей на приеме у врачей, в целом, не повлияло на количество выписываемых препаратов.

Вместе с тем, сравнительный анализ полученных данных с международными нормами (не более 1,5 ед. на одного пациента), свидетельствуют о наличии полипрагмазии. Следует отметить, что в г. Петропавловске данный показатель в 2011 г. был выше средних данных и составил 3,8 ( $p < 0,01$ ) и 4 ( $p < 0,001$ ) ед. при ретроспективном и проспективном исследованиях соответственно. Учитывая полученные результаты в 2011 г. Лекарственным информационно-аналитическим центром была проведена информационно-разъяснительная работа среди специалистов в области здравоохранения г. Петропавловска, направленная на улучшение практики назначения лекарственных средств. При этом были распределены на бесплатной основе методические рекомендации по методологии оценки использования лекарственных средств в медицинских организациях, оптимизации системы антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии; разработаны, выпущены и распределены по медицинским организациям лекарственные бюллетени для врачей по основным принципам рационального использования лекарственных средств; проведен ряд тематических лекций и презентаций. Результатом данных работ стало снижение данного показателя до 3,0 ед. (ретроспективно) ( $p < 0,001$ ) и 3,5 (проспективно) ( $p < 0,01$ ).

Одним из основных индикаторов качества фармакотерапии является показатель, отражающий процент лекарственных средств, выписанных под международным непатентованным наименованием (МНН) (рис. 3).

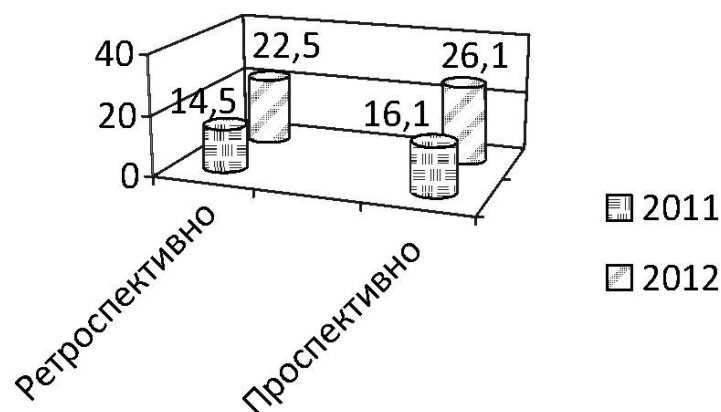


Рис. 3. Процент выписанных лекарственных средств под МНН

Результаты проведенного анализа свидетельствует о том, что в 2011 году только 14,5% препаратов при ретроспективном анализе амбулаторных карт и 16,1% лекарств – при проспективном, выписываются по генерическому наименованию. Причем, если рассматривать показатели в разрезе регионов, принимавших участие в исследовании, для данного индикатора характерны величины, статистически не отличающиеся от среднего уровня.

При изучении процента выписанных торговых наименований препаратов в 2012 г. наблюдается значительная разница в доле назначения лекарственных средств под МНН. Например, в городе Петропавловск очевидна положительная динамика и показатель достоверно повысился в 2,7 раза ретроспективно и в 3 раза проспективно (рис. 4).

В Усть-Каменогорске этот показатель так же значительно повысился. Необходимо отметить, что рекомендация ВОЗ в части выписывания лекарственных средств по МНН не нашла широкого применения на территории Республики Казахстан. Одна из основных причин – отличие отечественного фармацевтического рынка от фармацевтических рынков зарубежных стран и, прежде всего, отличие в многообразии генерических аналогов препаратов. В настоящее время в пределах некоторых МНН лекарственных средств можно насчитать до 70 генерических аналогов. Кроме того, многие из них не заслужили должного внимания у врачей из-за недостаточности в показателях терапевтической эквивалентности. По данному вопросу мы считаем необходимым принятие действенных мер в отношении, прежде всего, процедуры государственной регистрации генериков, поскольку переход на применение генерических аналогов может обещать существенную оптимизацию государственных закупок и экономию бюджетных средств.



Рис. 4. Процент выписанных генериков по городам Петропавловск и Усть Каменогорск

Примечание: \* – различия между показателями достоверны ( $p < 0,001$ )

Заслуживает внимания вопрос применения антибактериальных лекарственных средств на амбулаторном уровне. Учитывая острую проблему с развитием антибиотикорезистентности не только в Казахстане, но и во всем мире, немаловажным является изучение показателей по индикатору назначения антибиотиков. Согласно рекомендациям ВОЗ доля назначения антибактериальных лекарственных средств не должна превышать 20% от всех лекарственных назначений.

По результатам проведенного исследования отмечается относительно спокойная ситуация в республике по данному вопросу. Так, 2011 г. результаты не превысили допустимой нормы, и доля назначения антибиотиков составила 12% при ретроспективном исследовании и 9,3% – при проспективном (рис. 5).

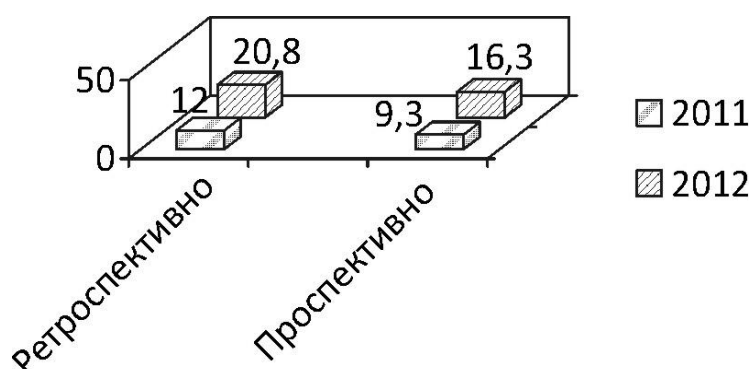


Рис. 5. Процент назначенных антибактериальных средств

В 2012 г. отмечается повышение значений по данному показателю в 1,7 и 1,8 раз соответственно. Возможно, определенное влияние оказало различие в периодах проведения исследований и высоким уровнем осложнений после пе-

ренесенных вирусных инфекций в зимний период. Вместе с тем, в 2013 году Лекарственным центром запланировано проведение ряда информационно-разъяснительных мероприятий по данной проблеме, а так же выпуск тематических методических рекомендаций и лекарственных бюллетеней.

Другим немаловажным индикатором рационального назначения лекарственных средств является доля назначаемых парентеральных препаратов на амбулаторном уровне. В результате проведенных исследований было определено, что интенсивность назначения лекарственных средств в форме инъекций по исследованиям 2011 г. не превышала предельно допустимые нормы ВОЗ (от 0% до 10%) и составила 7,7% при ретроспективном анализе и 6,3% – при проспективном (рис. 6).

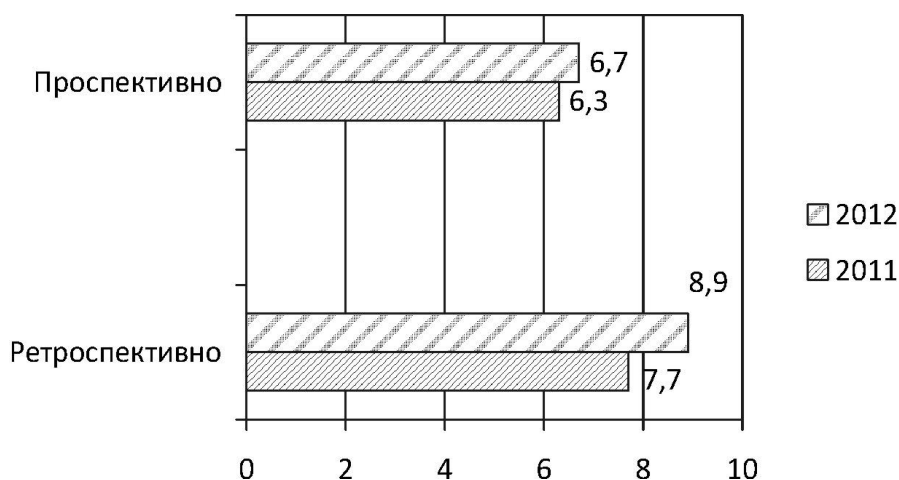


Рис. 6. Процент назначений инъекционных форм

По результатам 2012 года этот показатель так же увеличился в среднем в 1,1 раза, но не превысил предельно допустимые нормы.

Особого внимания заслуживает изучение назначений врача на соответствие Республиканскому лекарственному формуляру. Проведенные преобразования в фармацевтической отрасли Республики Казахстан и внедрение формулярной системы послужило основой для пересмотра формулярных лекарственных средств с позиции доказательной медицины. Сегодня Республиканский лекарственный формуляр насчитывает 829 МНН лекарственных средств, принятых формулярными комиссиями различных уровней.

По итогам 2011 года доля формулярных лекарств составила 65,6% от всех ретроспективных данных и 63,2% – от проспективных (рис. 7).

Несмотря на проводимую сотрудниками ЛИАЦ работу, эти данные снизились на 11,3 и 5,9 соответственно. Таким образом, в среднем более 40% лекарственных средств не входят в национальный формулярный список. Вместе с тем, внедрение формулярной системы и, в первую очередь, знание и назначение врачами лекарственных средств, входящих в Республиканский лекарственный формуляр, по нашему мнению, повышает степень рациональности фармакотерапии, в связи с чем, данный показатель должен подвергаться постоянному мониторингу.

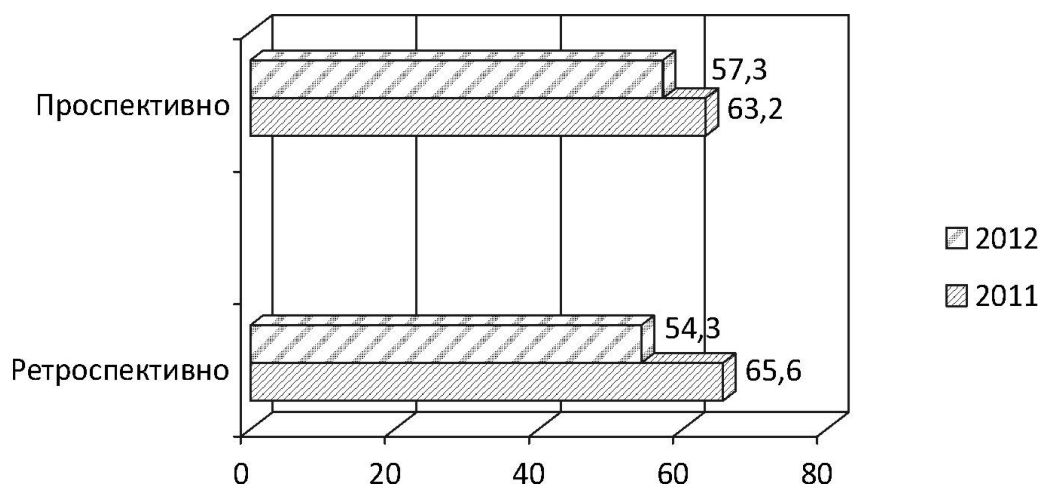


Рис. 7. Доля формулярных препаратов

Одним из основных индикаторов качества оказания услуг пациентам является среднее время консультации. По данным наших исследований в 2011 г. средняя продолжительность приема у врача составила 10,2 минуты. При определенной норме – 15 минут, полученные значения недостаточны. В 2012 г. наблюдается снижение этого показателя до 9,5 минут (рис. 8).

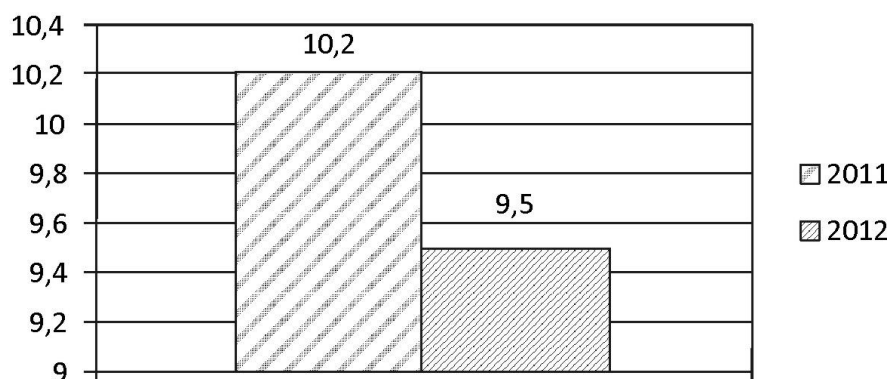


Рис. 8. Среднее время консультации (мин.)

По рекомендациям ВОЗ этого времени недостаточно для проведения осмотра, диагностики и назначения лечения пациентам. Надлежащее консультирование пациентов по вопросам правильного (рационального) применения лекарственных средств, возможных побочных действиях и взаимодействиях является основой качественного лечения. Для более детального изучения данного направления Лекарственным информационно-аналитическим центром совместно с консалтинговой компанией были разработаны анкеты-опросники для пациентов по результатам которых в 2013 году можно будет сделать определенные выводы по информированности пациентов после посещения врача. К сожалению, на данный индикатор оказало влияние множество факторов, таких как, например, высокая заболеваемость ОРВИ в зимний период (ноябрь-декабрь), и, соответственно, увеличение нагрузки на врачебный прием. Опре-



деленную роль играет существующая в стране проблема по недоукомплектованности медицинских организаций первичного звена врачебными кадрами и, возможно, отсутствие стимулирующего компонента в некоторых учреждениях для привлечения специалистов и др.

В результате анализа индикаторов медицинского учреждения было определено, что всего 10% медицинских организаций имеют в наличии Республиканский лекарственный формуляр, 30% медицинских учреждений располагали независимой информацией о лекарственных средствах. Это тревожные показатели, поскольку при практически полном отсутствии достоверной и независимой информации о лекарственных средствах существенно возрастает влияние информационно-рекламной деятельности фармацевтических фирм на фармакотерапию. Именно поэтому в 2012 году Лекарственным информационно-аналитическим центром были разработаны, тиражированы и распределены на бесплатной основе Справочники лекарственных средств для врачей амбулаторного и стационарного уровней. Основной идеологией данных справочников явилось информирование врачей по основным принципам рациональной фармакотерапии и предоставление полной информации о лекарственных средствах, основанной на данных международных баз доказательной медицины с обозначением источника информации (например, BNF) или степени доказанной эффективности. Для удобства врача в справочнике были приведены на каждое МНН лекарственного средства все возможные зарегистрированные его торговые аналоги, а также приведена информация о категории населения и нозологиях, при которых определенные лекарственные средства могут быть выписаны на бесплатной основе. Уже к 2012 году можно было наблюдать значительное повышение указанных показателей до 70 и 60 процентов соответственно.

### Выводы

Данные исследования представляют собой действительный практический интерес. Несмотря на то, что до настоящего времени они проводились в малых масштабах, и дают представление лишь о ситуации в медицинских организациях первичного звена 4-х регионов республики, результаты данных исследований могут послужить основой для принятия некоторых важных управленческих решений. Сегодня становится очевидным необходимость проведения аналогичных исследований для аудита медицинских учреждений всех регионов республики с расширением задач по качественным показателям назначения. Вместе с тем, велика зависимость некоторых из индикаторов от личных впечатлений исследователей или полученной устной информации, которая не может быть абсолютно точной. Следует обратить внимание на то, что существуют некоторые тревожные тенденции, о которых говорилось выше и которые требуют рассмотрения и проведения дальнейших исследований. Общенациональные исследования позволят подтвердить или исключить тревожные тенденции, выявленные при проведении исследований.

Исследование индикаторов назначения лекарств может сыграть ключевую роль в улучшении качества лечения пациентов в Казахстане, особенно в про-

движении рационального применения лекарственных средств и развития формулярной системы.

### Литература

1. Зиганшина Л.Е., Галиуллин Н.И., Сафиуллин Р.С. и др. Формулярная система лекарственного обеспечения и ее становление в Республике Татарстан // Казанский медицинский журнал. – 2000. -Т.81, № 2. – С. 108 – 110.
2. Вялков А.И., Полесский В.А., Мартынчик С.А. Ключевые стратегии ВОЗ по совершенствованию национальных систем здравоохранения // Главврач. – 2009. – № 5. - С.10-25.
3. Bjarnason N.M. Institute for rational pharmacotherapy: an initiative to promote rational drug use in Denmark // Improving use of medicines: Abstracts of second international conference. -Thailand. – 2004. – P.87.
4. Зиганшина Л.Е., Галяутдинова А.Ю., Галиулин Н.И. и др. Оценка рациональности фармакотерапии на основе индикаторов назначения лекарственных средств в Республике Татарстан // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 2006. – № 2. – С. 19-21.
5. Itthipanichpong C. Innovative learning methods for rational drug prescribing // Improving use of medicines: Abstracts of second international conference. – Thailand. – 2004. – P. 65.
6. Akici A., Kalaca S., Ugurlu M. etc. Impact of short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners // British Journal of Clinical Pharmacology. 2003. – Т.57. – № 3. – P. 310-321.
7. Hill S., Smith A.J., Thambiran M. etc. An evaluation of the WHO Rational Pharmacotherapy Teaching Program // Improving use of medicines: Abstracts of second international conference -Thailand. – 2004. – P.91.
8. Юшков В.В. Концепция рационального использования лекарств – методология фармацевтического образования // Рациональное использование лекарств: Материалы Российской науч.-практ. конф. -Пермь,- 2004.- с. 327-333.
9. Косарев В.В. Бабанов С.А. Значение формулярной системы в рациональном использовании лекарственных средств // Экономика здравоохранения.- 2001.- № 9.- С. 6-9.

# ПОЛУЧЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ВОДНО-СПИРТОВЫХ И ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ НАОСНОВЕ «RHISOMATIS SANGIOSORBAE»

Орлова А., Омарова Р.А., Грудько В.А.

Казахский национальный медицинский университет  
им.С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Лекарственное растение кровохлебка (*Rhisomatis Sangiosorbae*) широко применяется в народной медицине: при легочных, желудочных, кишечных, геморроидальных, почечных и маточных кровотечениях; при обильных менструациях в связи с воспалительными процессами придатков, при кровотечениях после абортов; при кровохаркании у туберкулёзных больных; как бактерицидное средство в отношении кишечной палочки; микробов дизентерийной и паратифозной групп; обладает протистоцидным действием; применяется при поносах различной этиологии; назначается для полоскания при ангине и хроническом тонзиллите, при геморрое; для обработки ожогов, ссадин, ран, при ушибах и кровоподтеках. Установлено [1], что в химический состав кровохлебки входят дубильные вещества пирогалловой группы(21-23%), галловая и эллогалловая кислоты; щавелевая и аскорбиновая кислоты; крахмал; следы эфирного масла. Наличием большого количества дубильных веществ и обеспечивается фармакологическое действие данного растительного сырья.



Кровохлебка распространена по всей Европе, в Северо-Восточном Казахстане, в Северной Америке, в умеренном климате Восточной Азии, в горах Тянь-Шаня. Все виды кровохлебки прекрасно растут на солнце и в полутени на различных почвах, предпочитая плодородные с достаточным увлажнением. Они зимостойки, практически не поражаются болезнями и вредителями. Всё это делает кровохлебку потенциальным промышленным сырьем для получения фитопрепаратов.

В народной медицине кровохлебка используется в виде настоев и отваров, других лекарственных форм на основе этого растительного сырья на сегодняшний день не известно. Известно, что при приготовлении настоев и отваров в процессе варки зачастую теряются основные активные вещества, что не позволяет людям использовать все целебные свойства этого превосходного растения. Поэтому актуальными сегодня становятся исследования, направленные на

получение новых лекарственных форм, позволяющих получать максимальный фармакологический эффект с минимальными потерями активных веществ.

Целью работы являлись разработка оптимальных условий получения водно-спиртовых и водных экстрактов на основе корневищ кровохлебки и их стандартизация.

**Материалы и методы:** в качестве исходного материала были взяты корневища кровохлебки. Для экстракции использовали метод мацерации, для стандартизации экстрактов – химический метод анализа.

### Результаты и их обсуждение

Водно-спиртовые и водные экстракты получали согласно методикам, указанным в ГФ РК и ГФ XI [2, 3].

1) *Извлечение дубильных веществ этиловым спиртом.* В качестве исходного растворителя был взят 95 %. На его основе были приготовлены 30 %, 50 % и 70 % водные растворы. Для их приготовления использовали таблицу, указывающую в целых числах объемные количества воды и спирта различной крепости при 20 °С [4].

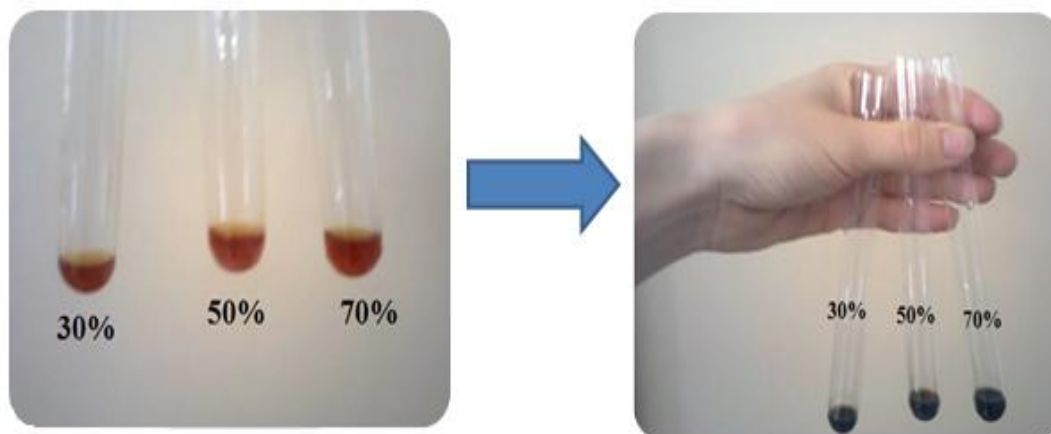
Техника приготовления: корневища кровохлебки предварительно измельчались в фарфоровой ступке. После отсева брались частицы диаметром 3-5 мм, которые затем взвешивались. Было взято 3 навески по 10 г. Навески поместили в 3 предварительно промытые и высушенные колбы емкостью 500 мл и залили различной концентрации спиртом, тщательно перемешали и поставили в темное место. Настаивание производилось в течение 5 суток при периодическом перемешивании.

По истечении 5 суток экстракты были извлечены и отфильтрованы. Далее была проведена их стандартизация [3].

Установлено, что полученные экстракты имеют различную окраску в зависимости от концентрации спиртового раствора: от светло-коричневого (30 % спирт) до темно-коричневого (70 % спирт).

Для качественного подтверждения наличия дубильных веществ была проведена следующая реакция [2]:

- с железа (III) хлоридом: к 1 мл экстракта, взятого из каждой из 3 колб и помещенного в 3 сухие пробирки, прибавляли по 1 капле раствора железа (III) хлорида – образовывалось окрашивание из темно-коричневого до темного фиолетового цвета, подтверждающее наличие дубильных веществ.



Затем было определено количество экстрактивных веществ. С этой целью были взяты 3 предварительно взвешенные хорошо высушенные фарфоровые чашки для трех экстрактов, в которые поместили по 25 мл экстрактов. Затем чашки помещали на водяную баню и выпаривали досуха. Чашки с остатком



сушили в сушильном шкафу при 100-105 °С до постоянной массы. Охлаждение чашек происходило в эксикаторе, в качестве осушителя в котором использовался безводный хлорид кальция. После остывания чашки с остатком взвешивали. Далее вычитывали массу фарфоровой чашки с чистым весом чашки от массы фарфоровой чашки с сухим остатком и находили массу навески. После того, как нашли массу навески, рассчитывали содержание дубильных веществ по соотношению:

$$10 \text{ гр.} - 100 \%$$

$$Y(m_n \cdot 10) - x \%$$

где  $m_n$  – масса навески, г;  $x$  – количество дубильных веществ, %.

Расчеты показали, что количество экстрактивных веществ в приготовленных водно-спиртовых экстрактах следующее:

30% экстракт: 24%;

50% экстракт: 28%;

70% экстракт: 35 %.

Из данных результатов видно, что наибольшее количество экстрактивных веществ получено при использовании в качестве экстрагента 70 % этилового спирта.

В процессе стандартизации водно-спиртовых экстрактов было проведено также количественное определение спирта (ГФ XI вып. 1, с. 26). С этой целью в круглодонную колбу вместимостью 200-250 мл отмеривали точное количество экстракта. Для равномерного кипения в колбу с жидкостью помещали кусочки прокаленного фарфора. Отгон собирали в мерную колбу вместимостью 50 мл, помещенную в сосуд с холодной водой, собирали около 48 мл отгона. Охлаждали его до 20 градусов и добавляли воды до метки. Затем определяли плотность отгона пикнометрическим методом [3] и по алкоголиметрическим таблицам находили соответствующее содержание спирта в процентах по объему.

Содержание спирта в экстракте (X) в процентах по объему вычисляли по формуле:

$$x = 50 \frac{a}{b},$$

где 50 – объем отгона в миллилитрах;  $a$  – содержание спирта в процентах по объему;  $b$  – объем исследуемого экстракта, взятый для отгона, в миллилитрах.



2) *Извлечение водной экстракцией.* Для извлечения дубильных веществ из взятого для исследования растительного сырья использовали воду очищенную. Водные извлечения готовили в соотношении 1:10 (1 г ЛРС на 10 мл водного извлечения).

Техника приготовления: по 10 г измельченных корневищ кровохлебки поместили в 2 колбы емкостью 500 мл (параллельные опыты) и залили 100 мл нагретой до кипения воды, взятой с учетом коэффициента поглощения, рассчитанного согласно таблице, представленной в [4]. Колбы настаивали на водяной кипящей бане в течение 30 мин при частом перемешивании. Затем содержимое колб фильтровали в мерные колбы вместимостью 100 мл и доводили горячей водой очищенной до метки.

Полученные водные экстракты подвергли стандартизации по процедуре, аналогичной описанной выше.

Водные экстракты по внешнему виду прозрачные, красно-коричневого цвета, с запахом древесины.

По реакции с железом (III) хлоридом качественно подтверждено наличие дубильных веществ в водном экстракте.

Количество экстрактивных веществ в обоих водных экстрактах составило 18 %.



Для качественного подтверждения наличия дубильных веществ в водно-спиртовых и водных растворах была проведена также специфическая реакция с желатином [4].

Для её проведения был использован 1 %-й раствор желатина на 10 %-ном растворе хлорида натрия. Результатом данной реакции было появление хлопьевидного осадка, растворимого в избытке желатина.

Все полученные экстракты были проанализированы на наличие галловой, щавелевой и аскорбиновой кислот:

1) галловую кислоту определяли с помощью концентрированной серной кислоты: в фарфоровую чашку помещали 1 мл экстракта, содержимое выпаривали на водяной бане для концентрирования входящих в него веществ. После того как этиловый спирт выпарился, прибавили 1 мл концентрированной серной кислоты. В результате опыта образовалось рубиновое окрашивание, указывающее на содержание галловой кислоты;





2) реакцию на щавелевую кислоту проводили с солями меди: в пробирку налили 1 мл экстракта, прибавили 1 мл соли меди. В результате выпал осадок оксалата меди, подтверждающий наличие щавелевой кислоты;



3) реакцию на аскорбиновую кислоту проводили с гидрокарбонатом натрия и сульфатом железа (II): 1 мл экстракта поместили в пробирку, прибавили 0,1 г натрия гидрокарбоната и каплю сульфата железа (II). Появлялось сине-фиолетовое окрашивание, подтверждающее наличие аскорбиновой кислоты.

### Выводы

1. Подобраны оптимальные условия приготовления водно-спиртовых и водных экстрактов корневищ кровохлебки.
2. Проведены качественная и количественная идентификация дубильных веществ в приготовленных экстрактах. Установлено, что наибольшее содержание экстрактивных веществ характерно для экстракта на основе 70 %-ного этилового спирта.
3. Установлено, что помимо дубильных веществ в приготовленных экстрактах присутствуют галловая, щавелевая и аскорбиновая кислоты.

### Литература

- 1 Гончарова Т. А. Энциклопедия лекарственных растений. – М.: Дом МСП, 1997. – 340 с.
- 2 Государственная Фармакопея РК: в 2 томах. – Алматы: Издательский дом «ЖибекЖолы», 2008. – Т. 1. – 592 с.
- 3 Государственная Фармакопея СССР, XI издание. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 334.
- 4 Государственная Фармакопея СССР, X издание. – М.: Медицина, 1968.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ АКНЕ

Рябова О.А., Бакуменко М.Г., Качанова О.А., Намитокова Л.П.  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Акне представляет собой серьезную проблему современной дерматологии. Известно, что угревая болезнь (акне, вульгарные угри) – хроническое полиморфное мультифакторное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез, может протекать годами и приводить к формированию косметических дефектов и стойких рубцов. В настоящее время акне представляет собой не только косметическую проблему, но и в значительной мере влияет на психосоциальные и профессиональные аспекты жизни больных. По данным литературы у 60-80% молодых людей в возрасте от 12 до 24 лет наблюдаются угри в той или иной форме. По данным литературы акне страдают примерно до 30 % людей старше 25 лет [1,2,3]. Наличие угревой сыпи на видимых участках кожи значительно снижает самооценку, вызывает тревогу, депрессию, дисморфофобию, социальную дезадаптацию, производственные трудности.

Патогенез угревой болезни сложный. Первичные проявления связаны с патологической кератинизацией фолликулярного канала, что приводит к развитию микрокомедонов. Определенную роль в комедонообразовании играет изменение качественного и количественного состава кожного сала. Гиперсекреция кожного сала является важным условием для формирования акне и часто коррелирует с тяжестью заболевания. На секрецию кожного сала влияет много факторов (возраст, пол, биологический ритм, температура), но в большей мере секреция сальных желез зависит от андрогенной активности. Гиперсекреция кожного сала может быть следствием высокого уровня андрогенов, а также высокой чувствительности к ним сальных желез. Доказана роль колонизации микроаэрофильных *Propionibacterium acne* (*P. acne*) в развитии угревой болезни, в то время как *Staphylococcus epidermidis* и другие кокки значительной роли в патогенезе акне не играют. Развитие воспалительной реакции в перифолликулярных зонах обусловлено продуктами жизнедеятельности *P. acne* (липазы, протеазы и другие энзимы стимулируют комедонообразование и вызывают повреждение фолликулярного эпителия). Важную роль в патогенезе акне также играет наследственная предрасположенность с генетически детерминированным типом секреции сальных желез [7,8].

Рациональная фармакотерапия определяется патогенетическими факторами. При назначении терапии необходимо также учитывать длительность процесса, его распространенность, тяжесть заболевания, анамнестические данные, ранее применявшуюся терапию и ее адекватность, а также косметические средства, используемые пациентами. Большое значение имеют оценка психоэмоциональной сферы, социального статуса, общественной адаптации больного [8,10].

*Акне легкой степени тяжести:* наличие закрытых и открытых комедонов и менее 10 папулопустулезных элементов на коже лица.



Фармакотерапия акне легкой степени тяжести включает назначение наружной терапии [8,10]. В качестве средств наружной терапии рекомендуют противовоспалительные средства.

Противовоспалительный эффект азелаиновой кислоты (20% крем) связан с ингибирующим действием на нейтрофилы. Подавляя биосинтез клеточных белков, азелаиновая кислота дает умеренный цитостатический эффект, проявляющийся нормализацией процессов кератинизации как на поверхности кожи, так и в волосяном фолликуле. Крем наносят на предварительно очищенную кожу 1–2 раза в день, и полный курс лечения составляет 2–4 мес. Среди побочных эффектов часто развиваются раздражение и покраснение кожи [3].

При папулезной форме акне рекомендуют фузидиевую кислоту в комбинации с гидрокортизоном или бетаметазоном, что обеспечивает выраженное противовоспалительное и противозудное действие с антибактериальным эффектом широкого спектра [10].

Также при папулезной форме акне применяют цинка гиалуронат (гель) [10]. Гиалуроновая кислота обладает противомикробным действием путем блокирования бактериальной липазы, т.е. воздействует на один из пусковых моментов развития клинических симптомов угревой болезни; улучшает микроциркуляцию и ускоряет регенерацию тканей, способствует формированию хорошего косметического эффекта за счет равномерного заполнения дефекта новообразованной соединительной тканью, что предотвращает развитие рубцовых изменений. Входящий в состав препарата цинк нормализует процесс ороговения, оказывает противовоспалительное действие, связанное с уменьшением активности медиаторов воспаления. Для лечения акне гель наносится на очищенную кожу тонким слоем 2 раза в сутки до достижения клинического эффекта. Препарат обычно хорошо переносится, возможно, незначительное покраснение кожи, ощущение жжения и стягивания кожи. Как правило, эти явления носят временный характер и не являются показанием для отмены препарата. Гель может применяться длительно в связи с отсутствием фотосенсибилизации и риска развития местного дисбиоза.

При папулопустулезных высыпаниях показаны антибактериальные препараты для наружного применения [8,10].

Бензоилпероксид (гель 2,5%, 5%, 10%) оказывает противомикробное бактериостатическое действие на *P. acnes* за счет выраженного окислительного эффекта. Важным достоинством является то, что микроорганизмы не способны вырабатывать устойчивые к бензоилпероксиду штаммы, а также снижение риска развития резистентности к антибиотикам при комбинированном применении. Бензоилпероксид также обладает кератолитическим и противовоспалительным действием, улучшает оксигенацию в тканях, подавляет продукцию кожного сала. Препарат наносят на очищенную кожу 2–3 раза в день, курс лечения 1–3 мес. Основными побочными эффектами являются раздражение и сухость кожи, фотосенсибилизация [3,7].

Эритромицин-цинковый комплекс содержит 4 % эритромицин и 1,2% ацетата цинка и обладает противовоспалительным и противомикробным действием [7]. Комбинация эритромицина с цинком значительно увеличивает эффек-

тивность антибиотика против *P. acnes* и уменьшает риск возникновения резистентных штаммов. Присутствие цинка в таком хелатном комплексе снижает выработку секрета сальных желез, уменьшает сцепление фолликулярных эпителиальных клеток, улучшает регенерацию тканей, увеличивает абсорбцию эритромицина и потенцирует его действие. Однако, возможно развитие перекрестной резистентности к другим макролидам, линкомицину, клиндамицину.

При наличии папулопустулезных элементов также рекомендуют фузидиевую кислоту (крем, мазь), левомецетин-гель, клиндамицин (гель). на очаги поражения до клинического разрешения воспалительных элементов [10].

При легкой степени тяжести показаны средства, нормализующие процессы кератинизации. С этой целью назначают топические ретиноиды (третиноин, изотретиноин, адапален и др.) [11,12].

Третиноин при местном применении усиливает пролиферацию клеток в сосочковом слое кожи, снижает адгезию клеток, участвующих в образовании акне, способствует выравниванию поверхности кожи без признаков воспаления. Антикератотическое действие ретиноидов обусловлено уменьшением сцепления роговых клеток, что объясняется изменением состава межклеточного вещества. Третиноин используется в виде 0,05–0,1% крема, 0,05% лосьона или 0,1% раствора для лечения акне, в клинике которых преобладает образование папул, пустул, комедонов. Широкое применение третиноина ограничивают побочные эффекты: сухость, фоточувствительность, шелушение, эритема, зуд кожи, обострение акне [6].

Изотретиноин в большей мере, чем другие ретиноиды, влияет на процессы дифференцировки клеток сальных желез, что приводит к выраженному уменьшению их размеров, подавлению активности и резкому снижению показателей экскреции кожного сала. В зависимости от длительности применения препарата развивается его себостатическое действие. Дополнительно изотретиноин оказывает умеренное иммуномодулирующее действие и обладает противовоспалительными свойствами [4,12]. Изотретиноин является единственным средством, обладающим почти 100% клинической эффективностью при любых формах акне, оказывает выраженное себостатическое и противовоспалительное действие, нормализует процессы кератинизации корнеоцитов протока сально-волосяного фолликула [4]. Мазь (гель) наносится тонким слоем 1–2 раза в сутки в течение 4–12 нед.

Адапален (0,1% гель) – производное нафтоевой кислоты с ретиноидоподобным действием является эффективным средством в местной терапии акне [7]. Терапевтическая эффективность препарата объясняется тем, что молекула адапалена селективно связывается с ядерными  $\gamma$ -рецепторами ретиноевой кислоты сально-волосяного фолликула, что в конечном итоге приводит к уменьшению сцепленности кератиноцитов и ускоряет их десквамацию. Отсутствие взаимодействия с ядерными  $\alpha$ -рецепторами ретиноевой кислоты, стимуляция которых вызывает шелушение и резкую сухость кожи, позволяет свести к минимуму побочные реакции, наблюдаемые при использовании препаратов группы третиноина. Противовоспалительная активность адапалена обусловлена снижением образования интерлейкина-1 $\alpha$ , -8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , лей-

котриена В4 [4]. Адапален необходимо наносить 1 раз в день на очищенную и сухую кожу пораженных участков в течение 6–12 нед. В начальный период лечения (6 нед) наиболее выраженное регрессирующее влияние препарат оказывает на открытые и закрытые комедоны, пустулы. Папулы регрессируют в течение всего периода лечения, при этом обратное развитие невоспалительных элементов происходит быстрее, чем воспалительных [4].

При наружном применении ретиноидов практически всегда наблюдаются гиперемия и шелушение кожи в местах нанесения препарата, а также чувство жжения и обострение дерматоза на 1-й и 2-й неделе лечения. Нельзя назначать ретиноиды одновременно внутрь и наружно, сочетать с ультрафиолетовым облучением, препаратами с кератолитическим действием, проводить отшелушивающие косметические процедуры (пилинг). Необходимо с осторожностью наносить препарат на чувствительные участки кожи. В целях безопасности следует избегать применения топических ретиноидов у беременных, особенно в I триместре, препарат не назначается детям до наступления половой зрелости.

Альфа-гидроксильные кислоты (70% гликолиевая кислота) способны контролировать процессы кератинизации и оказывают комедонолитическое и противовоспалительное действие. Свойства этой группы препаратов: направленное действие в отношении фолликулярного гиперкератоза, выраженный комедонолитический эффект, положительные результаты при лечении постакне, отсутствие системного действия и выраженных побочных эффектов позволяют их широко применять в комплексной терапии любой степени тяжести [11].

При легкой степени тяжести акне, когда количество комедонов более 25, показаны системные ретиноиды [10].

*Акне средней степени тяжести:* комедоны, множественные папуло-пустулезные элементы, единичные (до 5) инфильтративные акне элементы.

Фармакотерапия акне средней степени тяжести включает назначение системной и наружной терапии. В качестве системной терапии показаны антибактериальные препараты и системные ретиноиды [10].

Антибиотикотерапию рекомендуют при многочисленных (более 20), диссеминированных папуло-пустулезных акне. Среди антибактериальных средств препаратами выбора для лечения угревой болезни являются антибиотики группы тетрациклина [2,3]. Предпочтительнее прием доксициклина или миноциклина, поскольку они хорошо всасываются, лучше переносятся и интенсивно кумулируют в сальных железах. Их антимикробная активность выше, чем у других препаратов данной группы. Гораздо реже для системной терапии среднетяжелых случаев акне используются эритромицин, клиндамицин и сульфаниламидные препараты. Следует подчеркнуть, что эффективность антибактериальных средств обусловлена не только их непосредственным бактериостатическим действием на *P. acnes*. Тетрациклин и эритромицин обладают прямым противовоспалительным действием. Они способны уменьшать продукцию *P. acnes* хемотаксического фактора и миграцию нейтрофилов, а также снижают уровень активированного кислорода. Тетрациклины уменьшают уровень коллагеназы и влияют на механизмы хронического воспаления. Возможно, антибиотики воздействуют также на иммунные реакции в коже, в частности влияя на

уровень цитокинов. Положительный эффект от антибиотикотерапии при среднетяжелых вариантах угревой болезни отмечается лишь при длительном лечении (не менее 1 месяца). В связи с этим необходимо учитывать целый ряд побочных эффектов, возникающих при продолжительном приеме данных препаратов: дисбактериоз, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея – у 5% пациентов), кандидоз влагалища (у 6% пациенток), развитие резистентности нормальной микрофлоры кишечника и кожи (при использовании доксициклина риск развития резистентности считается наиболее низким, эритромицина – наиболее высоким), фототоксические реакции описаны у тетрациклинов, в большей степени – у доксициклина. Не рекомендуют одновременный прием тетрациклинов и гормональных контрацептивов, предполагают, что при эффективности последних снижается в 6-7 раз. На фоне приема тетрациклина могут возникать онихолизис, язвенный эзофагит, доброкачественное повышение внутричерепного давления (головные боли, нарушения внимания, застойные диски зрительных нервов); Миноциклина – серовато-синеватая пигментация кожи и ногтей пластинок, обусловленная образованием комплексов «меланин-препарат» и существующая до 8-15 мес. после окончания терапии [2,3].

После курса антибиотикотерапии рекомендуют бактериологическое исследование кишечной флоры с назначением при необходимости корректирующей терапии (бактериофаги, эубиотики, ферменты и др.) [10].

Низкий эффект от проводимой антибиотикотерапии возможен при развитии резистентности флоры, при появлении грам-отрицательных фолликулитов. В таких случаях показано бактериологическое исследование. В дальнейшем решается вопрос о смене антибактериального препарата или назначении синтетических ретиноидов (сложных производных витамина А), при этом, разработана стратегия с использованием режима «малых доз», в частности изотретиноина [13].

Женщинам при клинических признаках гиперандрогенемии после консультации эндокринолога и гинеколога назначают комбинированные оральные контрацептивы (КОК). С учетом противоугревого действия в дерматологической практике предпочтение среди КОК отдается монофазным низкодозированным препаратам, содержащим гестаген с антиандрогенной активностью. Этим требованиям отвечают препараты содержащие 0,035 мг этинилэстрадиола и 2 мг ципротеронацетата; 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста; 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона [9,15,16,20].

Совместно с этинилэстрадиолом ципротеронацетат, блокируя выброс лютеинизирующего гормона гипофизом, подавляет продукцию андрогенов в яичниках. Самым важным свойством ципротеронацетата является прямое антиандрогенное действие за счет блокады периферических андроген-рецепторов и препятствие связыванию с ними дигидротестостерона. В органах-мишенях ципротеронацетат подавляет активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы I типа (блокада образования дигидротестостерона из тестостерона). Благодаря периферическому действию ципротеронацетат подавляет активность не только андрогенов, синтезированных в яичниках, но и образующихся в надпочечниках, жировой

ткани и коже. Показаниями к назначению этинилэстрадиола в комбинации с ципротеронацетатом при акне являются состояния как относительной, так и абсолютной гиперандрогении (синдром поликистозных яичников, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром и болезнь Кушинга) [9].

Фармакологические свойства диеногеста во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Гестагенная активность диеногеста проявляется преимущественно периферическим действием (сильное влияние на эндометрий и яичники при умеренной антигонадотропной активности). Основное антиандрогенное действие состоит в подавлении синтеза андрогенов в яичниках и инактивации фермента 5 $\alpha$ -редуктазы I типа в коже. Кроме того, диеногест потенцирует действие этинилэстрадиола, направленное на снижение уровня свободного тестостерона в плазме. Вместе с тем диеногест практически не оказывает влияния на секрецию гонадотропинов [19].

Гестаген дроспиренон является производным спиронолактона. Спиронолактон – препарат с антиминералокортикоидным действием, оказывает антиандрогенное действие за счет блокады периферических андроген-рецепторов (способность дроспиренона блокировать андроген-рецепторы несколько ниже, чем у ципротеронацетата). Однако спиронолактон вызывает нарушения менструального цикла, что диктует необходимость его назначения при акне в комбинации с КОК [17,21]. Комбинация этинилэстрадиола и дроспиренона позволила достичь контрацептивного и противоугревого эффекта и избежать развития побочных явлений, которые наблюдаются при использовании препаратов на основе спиронолактона. Противоугревая активность данной комбинации обусловлена прямым (блокада дроспиреноном андроген-рецепторов) и непрямым антиандрогенным действием, а также подавляющим действием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – блокада дроспиреноном альдостероновых рецепторов, что является очень важным, особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла (обострение акне за счет перифолликулярного отека) и увеличение массы тела за счет задержки жидкости [18].

В качестве наружной терапии при средней степени тяжести применяют антибактериальные препараты (эритромицин-цинковый комплекс, клиндамицин, метронидазол, левомецетин гель). Продолжительность использования – до полного клинического разрешения воспалительных элементов акне. Более длительное использование одного антибиотика приводит к развитию резистентности микрофлоры [10]. Препараты с противовоспалительным действием и средства, нормализующие процессы кератинизации, используют вместо наружных антибактериальных препаратов или комплексно [15].

Комбинированные средства наружной терапии занимают важное место в лечении акне средней степени тяжести. Это обусловлено тем, что применение наружной комбинированной терапии усиливает терапевтический эффект, обеспечивает влияние на максимально возможное количество механизмов патогенеза акне, снижает резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам,

улучшает переносимость компонентов фиксированной комбинации, уменьшает сроки лечения акне [4]. Одним из комбинированных топических препаратов является гель, содержащий синтетический ретиноид – изотретиноин 0,05%, демонстрирующий значимый профиль комедолитических и себостатических свойств, и антибиотик из группы макролидов – эритромицин 2%, характеризующийся низким процентом резистентности бактериальной фолликулярной микрофлоры. Гель наносят 1–2 раза в сутки на пораженные участки предварительно очищенной кожи (при особо чувствительной коже крем используют через день). Длительность терапии определяется индивидуально, но составляет не менее 2–3 мес, в поддерживающем режиме рекомендуется применять препарат реже – от 1 до 3 раз в неделю на протяжении нескольких месяцев.

*Тяжелая форма акне:* инфильтративные, кистозные акне элементы, папуло-пустулезные формы акне со склонностью к рубцам.

Фармакотерапия тяжелых форм акне включает применения системной терапии ретиноидами, до назначения которых целесообразно использование антибактериальных препаратов [10].

Системные ретиноиды являются одной из эффективных групп препаратов, которые существенно повлияли на течение тяжелых форм акне. Ретиноиды способствуют нормализации терминальной дифференцировки клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию. За счет этого снижается выработка и нормализуется состав кожного сала, облегчается его выделение [4, 14]. Кроме того, эти препараты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в гнойном очаге путем ингибирования медиатора воспаления лейкотриена В<sub>4</sub>. Перед назначением системных ретиноидов и в течение всего лечения обязательны ежемесячный контроль биохимических показателей крови (билирубин, АСТ, АЛТ, триглицериды, холестерин). Женщин репродуктивного возраста предупреждают о тератогенном действии ретиноидов течение всего времени приема и первый месяц после окончания лечения [10].

Среди системных ретиноидов хорошо зарекомендовал себя в клинической практике изотретиноин (13-цис-изомер ретиноевой кислоты). Изучению уникальных свойств препарата было посвящено значительное количество работ во всем мире [4, 12, 14]. Изотретиноин назначают внутрь при конглобатной, флегмонозной и кистозной формах акне, тяжелой форме акне, акне, резистентных к традиционной терапии, акне, сопровождающихся выраженными психоэмоциональными нарушениями, социальной дезадаптацией, атипичных акне по типу пиодермии лица, а также при наличии склонности к образованию рубцов. Начальная суточная доза изотретиноина составляет 0,05 мг/кг, но эффективность и побочные действия препарата у разных больных отличаются, поэтому через 4 нед терапии необходимо индивидуально подобрать поддерживающую дозу – от 0,1 до 1 мг/кг. Максимальную суточную дозу 1 мг/кг назначают в течение ограниченного периода. Низкая биодоступность (25%) при приеме препарата внутрь натощак повышается после приема пищи (до 40%). Эффект лечения отмечается через 2–4 нед приема препарата, терапия продолжается 12–20 нед.

Примерно у 80% пациентов наблюдается полное излечение или длительная ремиссия [4].

В начале XXI века с целью повышения биодоступности изотретиноина была разработана уникальная форма препарата «твердый раствор», сочетающая свойства твердой оболочки препарата с характеристиками усвояемости жидкой формы. Это позволило увеличить биодоступность изотретиноина на 20%, сохранить высокую эффективность препарата, сократить количество принимаемого внутрь изотретиноина на 20% и, следовательно, снизить суточную и курсовую его дозировку [5].

При лечении системными ретиноидами нужно учитывать, что часто встречаются нежелательные кожные реакции (фациальный дерматит, хейлит, алопеция, ломкость ногтей, фотосенсибилизация и др.). Возможны побочные реакции со стороны пищеварительной системы (сухость во рту, тошнота, рвота, нестойкое повышение активности печеночных трансаминаз), центральной нервной системы (головокружение, головная боль, повышение внутричерепного давления и пр.), возможно повышение концентрации триглицеридов плазмы крови, изменение массы тела. Другие побочные эффекты изотретиноина, как правило, слабо выражены, являются дозозависимыми и полностью регрессируют по окончании лечения.

По показаниям в комплексной терапии акне используют гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, тиотриазолин (при повышении уровня трансаминаз, триглицеридов и холестерина); препараты, нормализующие работу сальных желез (цинка окись, цинка сульфат); при тяжелых формах акне показана физиотерапия (электрофорез с раствором ихтиола, криомассаж, Дарсонваль-терапия) [10].

Лечение вторичных поствоспалительных изменений кожи (гиперпигментаций, атрофии и рубцов) включает микрокристаллическую дермабразию (обязательные условия: полное купирование воспалительных процессов в коже, защита кожи от инсоляции во время проведения лечения и месяц после); поверхностные химические пилинги  $\alpha$ -гидроксильными кислотами (гликолевой кислотой), при этом наличие воспалительных элементов акне не является противопоказанием к проведению лечения. Пациентами с вторичными поствоспалительными изменениями не рекомендуют проводить глубокие шлифовки кожи ( $\text{CO}_2$ -лазер, дермабразия), поскольку они нередко приводят к рецидиву акне [10].

Таким образом, современная фармакотерапия акне представлена комбинацией наружных и системных препаратов, при назначении которых учитываются этиопатогенетические данные, клинические формы акне, тяжесть течения заболевания, психосоматический статус пациента. Наличие современных высокоэффективных средств позволяет успешно проводить терапию при любых формах акне, что приводит к стойкой клинической ремиссии и существенно улучшает качество жизни больных с угревой болезнью.

## Литература

1. Адашкевич В. П. Акне и розацеа. – Изд-во «Ольга», 2000. – 132 с.
2. Аравийская Е. Р., Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Акне // Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция / Под ред. Е. В. Соколового. – СПб.: «Сотис», 1998. – С. 68-100.
3. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Третьякова Н. Н., Соколов Г. Н., Кузнецов А. В. Тактика ведения пациентов с себореей и акне // Сб. ст. научно-практического общества врачей-косметологов Санкт-Петербурга, 2000. – Вып. 1. – С. 26-29.
4. Болотная Л.А., Сидельник В.М., Осипенко Т.С. Ретиноиды в практике дерматовенеролога // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, 2012. – № 1. – С.10-13.
5. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью // Клини. дерм. и венер. – 2010. – № 1. – С. 74–78.
6. Гущина Н., Корчевая Т. Эффективная наружная терапия пациентов с угревой болезнью // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 23–26.
7. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей, интернов и студентов. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
8. Масюкова С. А., Ахтямов С.Н. Акне: Проблема и решение // Consilium medicum, 2002. – Т. 4. – №5. – С. 217-223.
9. Монахов С.А., Иванов О.Л. Современная терапия акне антиандрогенными препаратами у женщин: эффективность и переносимость // Гинекология, 2006. – Том 08, № 3.
10. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.09 «Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі»
11. Проценко Т.В., Каплан А.В. Инновационные подходы к наружной терапии обыкновенного акне // Український журнал дерматології, венерології, косметології, 2007. – № 2. – С.12-14.
12. Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И. Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях // Рос. журн. кожн. и венер. болезней, 2004. – № 2. – С. 63-69.
13. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 644–646.
14. Berbis P. Systemic retinoids (acitretin, isotretinoin) // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134, № 12. – P. 935–941.
15. Frangos JE, Alavian CN, Kimball AB. Acne and oral contraceptives: update on women's health screening guidelines // J Am Acad Dermatol, 2008.– Vol. 58. – P. 781–786.
16. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne // Semin Cutan Med Surg., 2008. – Vol. 27.- P.188–196.
17. Krunic A., Ciurea A. Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone // Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. – Vol. 58(1). – P. 60-62.
18. Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, et al. A combined oral contraceptive containing 3mg drospirenone/20µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a



randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment // *Cutis*, 2008. – Vol.82. – P. 143–150.

19. Rich P. Hormonal contraceptives for acne management // *Cutis*, 2008. – Vol. 81(1). – P:13–18.
20. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy // *American Journal of Clinical Dermatology*, 2006. – № 7. – P. 281-90.
21. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side effects of spironolactone therapy in women with acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2005. – Vol. 19. – P.163–166.

# **РОЛЬ БИСФОСФОНАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

Савохина М.В., Бакуменко М.Г., Книженко И.Б., Прокопович Е.Е.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Харьковская городская студенческая больница, г. Харьков

Остеопороз является комплексным, многофакторным, хроническим заболеванием костной системы, характеризующимся снижением костной массы и нарушениями микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности костей и повышению риска переломов.

Наиболее распространенная форма остеопороза развивается вследствие снижения продукции эстрогенов после менопаузы [1]. В связи с усилением костной резорбции эстрогенная недостаточность ведет к разбалансированию цикла костного ремоделирования. Таким образом, нарушается процесс поддержания нормального уровня костной массы и снижаются показатели минеральной плотности костей (МПК). По мере снижения костной массы кости становятся более хрупкими и подверженными переломам.

Считается, что у одной из трех женщин в возрасте старше 50 лет имеется остеопороз [2]. В Европе, США и Японии им страдают около 75 млн человек [3]. Из всех пациентов с остеопорозом 80 % составляют женщины [4, 5].

Переломы как позвонков, так и периферических костей, оказывают огромное негативное влияние на жизнь женщин в постменопаузальном периоде, страдающих остеопорозом. В этой связи ключевым направлением профилактики и лечения данного контингента лиц является предотвращение переломов.

Боль – одно из основных клинических проявлений, например, перелома позвонка. Так, некоторые пациенты испытывают острую невыносимую боль в течение нескольких дней и даже недель или месяцев. Однако только около трети переломов позвонков имеют выраженные клинические проявления и развиваются после падения или подъема тяжести; в остальных же случаях они выявляются случайно при рентгенографии по поводу другого заболевания. Тела позвонков способны накапливать проявления остеопоротического характера, приводя к постепенному изменению формы, нарастающему по мере снижения минеральной плотности кости (МПК) в виде так называемых «ползучих» деформаций. Это связано с центральным (аксиальным) расположением позвоночного столба, особенностями костной структуры тел позвонков, а также постоянной и разнообразной по характеру функциональной нагрузкой на позвоночник. Следует отметить, что тела позвонков подвергаются характерным деформациям, объем которых при снижении МПК увеличивается. На фоне переломов позвонков развивается кифоз позвоночника, сопровождающийся персистирующей болью (длящейся годами), приводящей к ограничению выполнения обычных ежедневных обязанностей и самообслуживания, снижая тем самым качество жизни и вызывая потерю возможности обходиться без чьей-либо помощи.

Пациенты с переломами позвонков имеют более высокий риск возникновения новых переломов, в том числе и других локализаций. Большие проспективные исследования продемонстрировали высокий риск смертности после перелома позвонка. Например, Европейское проспективное исследование по остеопорозу показало, что относительный риск смертности у лиц с переломом позвонка увеличивался почти на 60% [6]. Это может объясняться более высокой частотой у них сердечно-сосудистой патологии и заболеваний органов дыхания, что приводит к ухудшению здоровья в целом [7].

Среди периферических остеопоротических переломов наиболее тяжелым является перелом проксимального отдела бедренной кости. С переломами бедра связаны высокие показатели смертности (от 12 до 40% в течение первого года после перелома), инвалидности (до 60%) и стоимости лечения [8].

Эффективность лекарственных препаратов при постменопаузальном остеопорозе оценивается на основании снижения риска переломов на фоне их приема, при этом рассматривается их влияние на МПК, костный обмен (резорбцию и костеобразование), а также качество кости. Все эти характеристики кости имеют отношение к прочности кости, определяющей ее резистентность к переломам.

В настоящее время антирезорбтивная терапия является одним из основных патогенетических видов лечения остеопороза, лидерами которого являются азотсодержащие бисфосфонаты (БФ). БФ снижают потерю кости, ингибируя активность остеокластов, уменьшая костеразрушение и нормализуя процессы минерализации, в результате чего костная масса увеличивается. Кроме того, эти медикаменты улучшают структурные свойства кости (сохраняется целостность трабекул и снижается механический стресс), в результате чего увеличивается ее сила и уменьшается риск переломов.

Важным суррогатным маркером снижения риска переломов является динамика МПК на фоне проводимой терапии. Так, повышение МПК в позвоночнике на 6% или бедре на 3% снижает риск переломов позвонков примерно на 39%, внепозвоночных переломов – на 46% [9]. Динамика МПК также используется в качестве суррогатной конечной точки в исследованиях по подтверждению эффективности новых режимов использования препаратов с доказанной эффективностью для профилактики переломов при ежедневном приеме.

До сегодняшнего дня во всех исследованиях, проведенных по изучению влияния любого из БФ на риск переломов, первичной конечной точкой было снижение риска переломов позвонков (клинических и выявленных при рентгеноморфометрии). Однако эти исследования не были разработаны для демонстрации эффективности в отношении внепозвоночных переломов, хотя последние учитывались в качестве нежелательных явлений.

Так, например, исследование FIT показало, что алендронат при ежедневном приеме снижал риск переломов позвонков на 47% ( $p < 0,001$ ), а в группе повышенного риска (пациенты, имевшие при включении в исследование Т-критерий  $< -2,5$  в области шейки бедра) отмечалось снижение риска также и внепозвоночных переломов на 36% [10, 11].

Исследование VERT NA по изучению другого БФ (ризедроната) показало аналогичное снижение риска переломов позвонков на 41% ( $p < 0,003$ ), а внепозвоночных – на 39% ( $p = 0,02$ ) [12].

Ибандронат также доказал эффективность в отношении переломов позвонков (BONE). Следует отметить, что Бонвива® – единственный препарат, продемонстрировавший это не только при ежедневном приеме, но и при прерывистом, то есть с перерывами между приемами в более чем 2 месяца (62 и 50% соответственно,  $p = 0,0001$  и  $p = 0,0006$ ) [13]. Кроме того, на фоне приема ибандроната отмечалось снижение риска внепозвоночных переломов на 69% ( $p = 0,013$ ) в группе женщин с T-критерием  $\leq -3$  в области шейки бедра и на 60% ( $p = 0,037$ ) в группе лиц с T-критерием  $\leq -2,5$  в поясничном отделе позвоночника и клиническими переломами в течение предшествующих 5 лет.

Эффективность лечения любыми препаратами зависит от приверженности пациента терапии, то есть от того, насколько долго и правильно пациент принимает лекарство. Терапия БФ связана с рядом неудобств, в частности, необходимостью воздерживаться от завтрака до приема препарата и в течение, как минимум, 30–60 минут после него, а также находиться в вертикальном положении в течение этого времени. Помимо этого, риск развития побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ еще в большей степени снижает и без того низкую приверженность терапии при хронических бессимптомных заболеваниях.

Снижение частоты приема препарата повышает показатели приверженности проводимому лечению при различных хронических состояниях. При постменопаузальном остеопорозе женщины также отдавали предпочтение еженедельному режиму терапии по сравнению с ежедневным приемом БФ [14, 15]. Применение БФ 1 раз в неделю и реже уменьшало частоту неблагоприятных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с ежедневным приемом; кроме того, увеличивался процент продолжавших прием препарата в течение года терапии [16].

Исследования по применению БФ 1 раз в неделю были проведены с использованием алендроната и ризедроната, при этом эффективность оценивалась по влиянию более редкого приема на МПК и маркеры костного обмена по сравнению с ежедневным приемом данных препаратов, которые показали сопоставимые результаты для обоих режимов указанных препаратов.

Несмотря на то, что внедрение в клиническую практику режима еженедельного приема БФ привело к повышению приверженности терапии, ее показатели, тем не менее, оставались недостаточными. Недавно были получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что женщины в постменопаузе приему БФ один раз в неделю предпочитают более редкий прием [17]. Таким образом, более редкий прием способен привести к дальнейшему повышению приверженности терапии и, соответственно, улучшению клинических исходов при постменопаузальном остеопорозе.

Антирезорбтивная активность ибандроната в 10 раз выше, чем у алендроната, и в 2 раза выше, чем у ризедроната. В этой связи для оптимизации приверженности пациентов лечению было предпринято исследование по использо-

ванию более удобного, чем еженедельный, режима приема препарата Бонвива® один раз в месяц.

Исследование MOBILE (theMonthlyOraliBandronateInLadiEs) было проведено с целью сравнения эквивалентности эффективности и безопасности перорального приема препарата Бонвива® один раз в месяц и ежедневного приема препарата. Через 1 год средние показатели МПК в поясничном отделе позвоночника увеличились на 4,9% при пероральном приеме ибандроната 150 мг 1 раз/мес. и на 3,9% – при приеме 2,5 мг ежедневно. Достоверное повышение МПК позвоночника, отмечавшееся через 1 год при приеме препарата Бонвива® один раз в месяц, было подтверждено и через два года исследования (6,6%) по сравнению с 5,0% при ежедневном приеме 2,5 мг. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение показателей МПК в проксимальном отделе бедра через 1 год терапии, которое сохранялось и в течение второго года лечения. Результаты исследований последовательно подтверждали, что пероральный прием ибандроната не ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов и обладал профилем безопасности, эквивалентным таковому при приеме плацебо. Относительно большие дозы, которые были необходимы для приема препарата один раз в месяц, не оказывали существенного влияния на суммарную переносимость препарата Бонвива®. Исследование MOBILE продемонстрировало хороший суммарный профиль безопасности приема ибандроната один раз в месяц у женщин в постменопаузе [18,19].

Проведенное исследование MOTION показало сопоставимость результатов динамики МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра при еженедельном приеме 70 мг алендроната и ежемесячном приеме 150 мг ибандроната через год терапии. Так, повышение МПК позвоночника составило 5,1 и 5,78%, а в общем показателе бедра 2,94 и 3,03% для ибандроната и алендроната соответственно. Таким образом, более редкий прием препарата Бонвива® не повлиял на эффективность антирезорбтивного лечения [20].

Наличие строгих инструкций по приему БФ, а также заболеваний верхних отделов желудочно–кишечного тракта в фазе обострения, необходимость приема других препаратов натошак сужает круг лиц, которым может быть назначена активная антирезорбтивная терапия. По этой причине стали разрабатываться альтернативные пути введения данных препаратов для лечения постменопаузального остеопороза.

Бисфосфонаты, и, в частности, ибандронат, в течение нескольких лет используются в онкологии для лечения метастазов в кости, сопровождающихся гиперкальциемией. Возможность использования ибандроната для лечения постменопаузального остеопороза в виде внутривенных инъекций была изучена в нескольких программах. Последняя из них (двухлетнее исследование DIVA) показала сопоставимость влияния препарата Бонвива® на МПК и костные маркеры при различных способах введения – внутривенном по 2 мг каждые 2 месяца или по 3 мг каждые 3 месяца в сравнении с ежедневным пероральным приемом 2,5 мг [21]. При этом годовая кумулятивная доза (ГКД) при внутривенном введении составляла 12 мг в год, а при пероральном приеме примерно 5,5 мг/год ( $2,5 \text{ мг} \times 0,006 \times 365$ , где 0,006 – показатель абсорбции ибандроната в

ЖКТ, а 365 – количество дней в году). Все пациенты дополнительно принимали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D. Через 2 года лечения в группе, получавшей 3 мг ибандроната внутривенно, прирост МПК в позвоночнике составил 6,3% по сравнению с 4,8% при ежедневном приеме 2,5 мг ( $p < 0,05$ ). Обе внутривенные дозы препарата показали больший прирост МПК и в области проксимального отдела бедра по сравнению с исходными данными этих групп, а также с ежедневным приемом. Девять из десяти женщин положительно ответили на лечение ибандронатом как при внутривенном, так и пероральном способах его введения. Кроме того пациентки, получавшие 3 мг ибандроната внутривенно, были включены в фазу продления исследования, и через год прирост МПК в пояснице и общем показателе бедра составили 7,0 и 3,3% соответственно по сравнению с исходными данными ( $p < 0,0001$ ) [22].

Измерение маркера костной резорбции СТХ (С–телопептида коллагена I типа) в сыворотке крови перед внутривенным введением следующей дозы препарата показало, что снижение его уровня было сходным с тем, которое наблюдалось при ежедневном приеме ибандроната, при этом через 6 месяцев лечения оно в среднем составило более 50% и находилось ниже верхней границы пременопаузального уровня [21].

Переносимость внутривенного ибандроната была подобна ежедневному пероральному приему, при этом нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом исследуемого препарата, встречались практически с одинаковой частотой – 39,0 и 33,3% соответственно. Следует отметить, что при внутривенном введении чаще регистрировался гриппоподобный синдром, но и в этой группе он был отмечен достаточно редко (4,9%) и ассоциировался в основном с первым введением препарата, развивался в течение первых суток после внутривенной инъекции, имел слабую или среднюю степень выраженности и разрешался самостоятельно или после приема жаропонижающих препаратов через 1–2 дня без каких-либо серьезных последствий для пациенток. НЯ, связанные с поражением почек, встречались редко (в каждой группе менее чем у 3% женщин), а снижение клиренса креатинина было примерно одинаковым у пациенток всех трех групп (14–17%).

Влияние различных доз и режимов введения ибандроната на риск переломов в описанных выше исследованиях специально не изучалось. Во всех исследованиях фиксировались клинические переломы с рентгенологическим подтверждением в качестве НЯ. Проведенный в последующем мета–анализ влияния препарата Бонвива® на внепозвоночные переломы с использованием индивидуальных данных пациенток показал зависимость эффекта от годовой кумулятивной дозы препарата. Важно отметить, что прием ибандроната в режиме 150 мг 1 раз в месяц в течение 2 лет (ГКД 10,8 мг = 150 мг  $\times$  0,006  $\times$  365 дней) уменьшал риск клинических переломов на 38%, а внутривенное введение с ГКД 12 мг – на 43% по сравнению с ежедневным приемом 2,5 мг (ГКД 5,5 мг) [23].

Таким образом, бисфосфонаты в настоящее время являются препаратами выбора при лечении постменопаузального остеопороза благодаря способности снижать риск переломов позвонков на 41–62% в различных популяциях, а также риск периферических переломов в группах повышенного риска. Возмож-

ность использования внутривенного способа введения позволит применять их у пациентов, для которых пероральный прием препарата по тем или иным причинам неприемлем, и, хочется надеяться, поможет повысить приверженность пациентов лечению и добиться хорошего терапевтического эффекта в повседневной клинической практике.

### Литература

1. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73.
2. International Osteoporosis Foundation 2000. Annual Report. [http://www.osteofound.org/iof/pdf/report\\_2000.pdf](http://www.osteofound.org/iof/pdf/report_2000.pdf)
3. Madhok R, Kerr H, Capell HA. Recent advances: rheumatology. *BMJ* 2000;321:882-85.
4. Looker A, Orwoll E, Johnston CJ, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-68.
5. National Osteoporosis Foundation 2004. Disease statistics.
6. Ismail A.A., O'Neil T.W., Cooper C., et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). // *Osteoporos Int.*—1998.—V.8—P291–297.
7. 2. Kado D.M., Browner W.S., Palermo L., et al. Vertebral fractures and mortality in older women: The study of Osteoporotic Fractures.// *Arch.Intern.Med.*—1999.—V.159.—P.1215–1220.
8. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. // Рук. по остеопорозу /Под ред. Л.И.Беневоленской.— М.:БИНОМ, 2003.—С.10–53.
9. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents.// *J.Clin. Endocrinol. Metab.* —2002.—V.87.—P.1586–1592.
10. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.// *Lancet.*—1996.—V.348.—P.1535–1541.
11. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.// *JAMA* —1998.—V.280.—P.2077–2082.
12. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., et al. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.// *JAMA* — 1999. — V.282. — P.1344–1352.
13. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. // *J.Bone Miner. Res.* — 2004. — V.19. — P. 1241–1249.
14. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan Gel H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate.// *Maturitas* —2004.—V.48.—P.243–251.
15. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, cross-over study.// *Clin. Ther.*—2002.— V.24.—P.1871–1886.
16. Cramer J., Amonkar M.M., Hebborn A. et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis.// *Curr. Med.Res. Opin.*—2005.—V.21.—P.1453–1460.

17. Emkey R., Koltun W., Beusterien K., et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis.// *Curr.Med.Res.Opin.*–2005.–V.21.–P.1895–1903.
18. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study.// *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20: 1315–11322.
19. Reginster J-Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study.// *Ann.Rheum. Dis.* 2006; 65:654–661.
20. Miller P.D.,et al. // *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22(Suppl.1): S351.
21. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 1-year findings from the DIVA Study.//*Arthritis Rheum.* – 2006. – V.54. – P.1838–1846.
22. Lewiecki M., et al. *Bone* –2007.–V.40.(Suppl.2.).– S301–S302.
23. Cranney A. Wells G., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: meta-analysis of individual patient data.//*Ann Rheum Dis* – 2007.–V66(Suppl.2):681.



# СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНИМИ ПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ МАТКИ

Самура Б.А., Бенюк В.О., Гончаренко В.М.,

Винярський Я.М., Наустина Л.С.

Кафедра акушерства та гінекології №3 Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця,

Державне управління справами, Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

Проблема доброякісних проліферативних процесів матки (ДППМ), до яких належать гіперпластичні процеси ендометрія, міома й ендометріоз матки, а також їхнє поєднання, набула особливої актуальності, що обумовлено зростанням частоти даної патології, порушенням генеративної та якості життя, крім того, можливістю розвитку раку з гіперпластичних процесів матки. За даними різних авторів, частота виявлення гіперпластичних процесів ендометрія у хворих із міомою матки коливається від 22 до 75 %, у хворих із внутрішнім ендометріозом – від 4,7 до 41 %. Поєднання міоми й ендометріозу матки виявляється в 29–85 % гінекологічних хворих, а поєднання трьох доброякісних процесів матки – гіперплазії ендометрія, міоми й ендометріозу матки – відзначено в 30 % спостережень у пацієнток репродуктивного віку.

Ця проблема в її окремих аспектах широко обговорювалася як у вітчизняній, так і зарубіжній літературі. У різні роки були запропоновані численні теорії етіопатогенеза гіперпластичних процесів ендометрію, міоми і внутрішнього ендометріозу матки, методи їх діагностики і лікування, проте ця проблема досліджувалася ізольовано, без урахування взаємозв'язку різних нозологій доброякісної патології матки один з одним.

Питання лікування хворих з доброякісною патологією матки охоплюють широкий спектр консервативних і хірургічних методів. В той же час, хірургічні методи займають усе більш міцне положення серед інших методів лікування доброякісних захворювань матки. Передусім, це пов'язано з впровадженням в медицину нових технологій, що ґрунтованих на застосуванні, ендоскопічного обладнання, високих енергій і становлять так звану групу «Малоінвазивної хірургії».

З іншого боку в сучасній оперативній гінекології простежується чітка тенденція максимально дбайливого відношення до матки і її придатків. В умовах демографічної кризи, зростання кількості безплідних пар, «омолоджування» цілого ряду доброякісних патологічних процесів матки важливість органозберігаючого підходу в опереативном лікуванні не лише з метою збереження репродуктивної функції, але початкової «якості» життя ставати особливо злободенним. Тому виконання і вдосконалення органозберігаючих операцій на матці представляє не лише важливе медичне, але і соціальне завдання.

Останніми роками для виконання органозберігаючих операцій на матці успішно застосовуються оперативна гистерорезектоскопія. Дослідження, проведені з цієї проблеми, свідчать про високу ефективність цієї методики.

Набір клінічного матеріалу, його систематизація ставить перед клініцистами нові завдання в розробці не лише технічних аспектів оперативного лікування доброякісної патології матки, але примушує переосмислити досвід, що є, розробити і впровадити нові алгоритми і методики лікування цієї патології.

Так, як і раніше залишаються дискусійними питання лікування хворих внутрішнім ендометріозом матки, не досить повно визначені підходи до хірургічного лікування хворих гіперпластичними процесами ендометрія, не виділена роль і обмеження різних методів органозберігаючої гістероскопічної міомектомії. Не повно обгрунтована концепція застосування нових фармакологічних препаратів і новачіх хірургічних технологій при доброякісних захворюваннях матки.

Приймаючи до уваги все вищесказане, нами була поставлена **мета** – розробити і впровадити в клінічну практику систему диференційованого підходу до лікування хворих гіперпластичними процесами ендометрія, міомою і внутрішнім ендометріозом тіла матки з послідовним використанням агоністів ГнРГ і нових методик при гістероскопічних втручаннях.

Нами проаналізовані і піддані клінічному аналізу 237 медичних документів жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією, які проходили лікування у центрі загальної гінекології КЛ «Феофанія». Із спільної кількості спостережень були вивчена медична документація 52 жінок з доброякісними процесами ендометрія на фоні лейоміоми матки та аденоміозу у репродуктивному віці, хворим яким на першому етапі було проведено окреме вишкрібання матки та цервікального каналу або гістероскопія, та у яких гістологічно була виключена онкологічна патологія.

Всім хворим проводилося загальноклінічне обстеження, що включало клінічні і біохімічні аналізи крові, визначення рівня естрадіолу в крові, дослідження крові на ВІЛ, RW, HBS-Ag і HCV-Ag, клінічні аналізи сечі, ЕКГ, рентгенографію грудної клітини, дослідження вагінального біотопу (мікрофлора), згідно регламентуючих наказів МОЗ України.

У досліджуваних групах діагностичний пошук проводився при використанні ультразвукового дослідження з застосуванням режимів 3D/4D, еластографії та визначенням індексу резистентності маткової артерії, з подальшим виконанням гістерорезектоскопії. Отриманий матеріал піддавався гістологічному дослідженню, залежно від результатів якого пацієнткам призначалася подальша лікувальна тактика.

Вік жінок що увійшли до групи спостереження коливався від 20 до 45 років, і в середньому склав  $36,7 \pm 8,3$  років. При аналізі вікової структури групи спостереження встановлено, що більше жінок з патологією ендометрію спостерігалися в старшому репродуктивному віці від 35 до 40 років і особливо від 40 до 45 років. Вивчення менструальної функції пацієнток з доброякісними захворюваннями матки показало, що найчастіше спостерігалися порушення менструальної функції, такі як, гіперменструальний синдром 42 (80,7%), метроррагія 7 (13%).

В групу дослідження нами було включено тільки хворих з субмукозною та формою лейоміомою матки в сполученні з гіперпластичними процесами

ендометрію та аденоміозом. Звертає на себе увагу той факт, що у 39 (75%) хворих спостерігали постгеморагічну анемію (середній рівень гемоглобіну склав  $92,5 \pm 7,8$  г/л), що в подальшому потребувало проведення проти анемічного лікування.

Для визначення тактики оперативного лікування субмукозної форми лейоміоми матки нами була використована топографічна класифікація субмукозних міоматозних вузлів (за Wamsteker & DE Blok, 1995), що значно оптимізувало визначення лікувального алгоритму.

0 тип – міоматозний вузол розташований повністю в порожнині матки;

I тип – менше 50% об'єму міоматозного вузла розташована міжм'язово, більша його частина розташована в порожнині матки;

II тип – більше 50 % об'єму міоматозного вузла розташована міжм'язово, менша його частина розташована в порожнині матки.

*Таблиця 1*

### Розподіл хворих по нозологіям

Діагноз	Кількість хворих n=52
Сполучення гіперпластичного процесу ендометрію з субмукозною лейоміомою матки	23 (44,2%)
Сполучення гіперпластичного процесу ендометрію з аденоміозом	10 (19,2%)
Сполучення аденоміозу з субмукозною лейоміомою матки	12 (23%)
Сполучення гіперпластичного процесу ендометрію з субмукозною лейоміомою матки та аденоміозом	7 (13,6%)

При сполученні гіперпластичних процесів ендометрія з лейоміомою матки проводили ретельну оцінку кількості вузлів, їх співвідношення з поповненою маткою, особливості локального кровопостачання. Таким чином обирали індивідуальну лікувальну програму. Так, нами була визначена група жінок з переважно 0 типом розташування лейоматозних вузлів на фоні гіперпластичних процесів ендометрія або аденоміозом – 14 (26,9%), для цих хворих була обрана оперативна тактика без попередньої фармакотерапії, оскільки технічно було можливо провести радикальне оперативне лікування в обсязі – гістерорезектоскопія з поліпектомією та резекцією лейоматозних вузлів.

Варіант розташування лейоматозних вузлів по типу I та II в сполученні з аденоміозом або з гіперпластичними процесами ендометрію спостерігали у 38 (73,8%) хворих. Особливо ретельно визначали розташування множинних фіброматозних вузлів (4 і більше), що потребувало індивідуалізації в тактиці лікування. Так, на наш погляд одним из важких моментів у передопераційній підготовці даної групи хворих є проведення окремого вишкрібання матки та цервікального каналу або гістерорезектоскопія з наступним гістологічним дослідженням та виключенням онкопатології, та в подальшому проведення ме-

ностазу агоністами ГнРГ (Трипторелин) протягом 3-6 місяців з метою редукції фіброматозних вузлів та атрофії ендометрію та вогнищ аденоміозу.

Така етапна підготовка веде до атрофії ендометрію, витонченню міометрію, та як наслідок перехід вузлів з категорії II в категорію I та з категорії I в категорію 0, що надає технічну змогу повно виконати оперативне втручання, зменшити внутрішньоматкове оперативне поле, відмовитись від повторних втручань в майбутньому. Зменшення кровообігу в наслідок застосування агоністів ГнРГ в ендо- та міометрії, що було доказано змінням індексу резистентності маткової артерії при доплерографії, це вело до зменшення інтравазації рідини, яка застосовується при гістероскопічних втручаннях, зменшенню часу оперативного втручання. Більш того, нами визначено значне зменшення розмірів лейоматозних вузлів (від 21 до 46 % від начального обсягу).

*Таблиця 2*

**Динаміка показників гемоглобіну, естрадіолу, та обсягу зменшення об'єму та кровообігу матки у хворих групи спостереження**

Показатель	До лікування	Через 6 міс після лікування
Гемоглобін (г/л)	92,5 $\pm$ 7,8	124,3 $\pm$ 5,6
Рівень Е2 (пг/мл)	150,8 $\pm$ 45,9	32,9 $\pm$ 7,4
% зменшення матки (см3)	476,5 $\pm$ 45,7	295,8 $\pm$ 70,8
ІР маткової артерії	0,62 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,08

**Висновки**

Застосування агоніста ГнРГ (Трипторелину) дозволяє ефективно провести лікування хворих на ДППМ, створити сприятливі умови для оперативного втручання саме: - зменшити розмір лейоматозних вузлів та індукувати їх перехід в операбельні форми; – одержати ефект атрофії ендометрію та зменшити ступінь ураження адеоміозом біометрію; – скоротити зону оперативного втручання в порожнині матки та, як наслідок, зменшити ризик, собівартість та тривалість операції, підвищити її ефективність.

**Література**

1. Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике. Акуш гин 2006; Приложение: 11-17.
2. Бенюк В.О., Курочка В.В., Гончаренко В.М., Винярьський Я.М. Здоровье женщины №6 (42), 2009.стор.54-56 Діагностичний алгоритм втутрішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії в жінок репродуктивного віку.
3. Бенюк В.О., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М Шляхи оптимізації гістероскопічного лікування хворих з субмукозною формою лейоміоми матки Збірник наукових праць акушерів – гінекологів України 2010
4. Резниченко Г.И., Резниченко Н.Ю., И.М. Белай и др.
5. Применение бусерелина при пролиферативных процессах эндометрия – безопасный путь сохранения репродуктивного здоровья // Здоровье женщины 4(28)/2006

6. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Пащенко С.М. Клінічні та терапевтичні аспекти застосування бусерину при ендометріозі у жінок великого промислового міста // Здоровье Женщины 2(30)/2007
7. Стрижак А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Малоинвазивная хирургия в гинекологии. М: Медицина 2001; 221.
8. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Могилевский Д.М. и соавт.
9. Современные аспекты органосохраняющей терапии леймиомы матки // Репродуктивное здоровье женщины №1 (25) – 2006
10. Ткаченко Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению внутриматочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2002; 44.
11. Тихомиров А.Л., Лубни Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2006, т. 5, №13.
12. Falsetty L, Mazzani MD, Rudessa L et al. Presurgical treatment of uterine fibroids by using GnRH agonists. Acta Eur Fertil. 1992; 23: 26-32.
13. Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS et al. Efficacy @ safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with GnRH agonists. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 1114-9.
14. Lumsden MA, West CP, Hawkins RA et al. The binding of steroids to myometrium @ fibroids in women treated with GnRH agonist Zoladex. J Endocrin. 1989; 121: 389-96.
15. Lumsden MA, West SP, Thomas E et al. Treatment with GnRH agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. Br j Obstet. Gynaecol. 1994; 101: 438-42.
16. Maheux R, Lemay A, Blanchet P. Maintained reduction of uterine leiomyoma following addition of HRT to a monthly GnRH agonist implant: a pilot study. Hum Reprod. 1991; 6: 500-5.

# ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Самура Б.Б.

Запорожский государственный медицинский университет

Суточное мониторирование артериального давления (АД) широко применяется при в клинической практике, он позволяет изучать средние показатели АД в дневное и ночное время, суточный профиль АД, вариабельность АД [7, 8], индексы времени гипер- и гипотонии [1], а также оценивать эффективность проводимой терапии. Несмотря на сравнительно широкое использование суточного мониторирования АД при артериальной гипертензии, имеются лишь единичные работы [2, 3] по мониторированию 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 [4-6].

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 21 пациент с множественной миеломой. Когорта исследования включала 14 мужчин и 11 женщин со средним возрастом  $52,2 \pm 4,9$  лет (колебания в пределах 29-68 лет). Пациенты после подтверждения диагноза получали курсы полихимиотерапии по программам «бортезомиб + дексаметазон», «талидомид + дексаметазон». 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 методике [1]. Анализ результатов мониторирования 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; вариация

бельность 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 мониторинга АД у больных множественной миеломой после курса полихимиотерапии представлены в таблице 1.

При анализе данных суточного мониторинга АД обращало на себя внимание отсутствие гипертонии у большинства больных с указанием на нее в анамнезе (средние показатели САДсут  $115,23 \pm 3,98$  мм рт.ст., ДАДсут  $67,21 \pm 2,15$  мм рт.ст.). Отмечено абсолютное преобладание монофазной (78%) суточной кривой с СИ менее 11% – «non-dipper». Остальные 22% больных относились к группе «dipper» (12%) и «night-peaker» (10%).

Средние показатели СИСАД и СИДАД в группе больных множественной миеломой, получивших химиотерапию, имели значения  $5,75 \pm 1,71$  и  $7,12 \pm 1,68\%$ , которые 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% [5,6]. Возможно, монотонная суточная кривая АД является компенсаторно-приспособительной реакцией для защиты жизненно важных органов, в первую очередь миокарда, головного мозга и почек.

#### Литература

1. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М 1997;32.
2. Ощепкова Е.В., Розанова А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер арх 1994;8:70-73.
3. Терещенко С.Н. Клинико-патогенетические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М 1998;47.
4. 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;12:40-43.
5. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133-1137.
6. Maniccia G., Sega R., Bravi C. et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. J Hypertens 1995;13:1377-1390.
7. Reid J., Lees K., Squire I. First-dose hypotension and ACE inhibitors in heart failure. Glasgow: University UK 1995.
8. Staessen S.A., O'Brien E.T., Amery A.K. et al. Ambulatory blood pressure in normotensive subjects: results from international database. J Hypertens 1994;12:Suppl 7:S1-S2.

**Показатели суточного мониторингирования АД у больных  
множественной миеломой после курса полихимиотерапии**

Показатель	Контрольная группа (n = 11)	Исследуемая группа (n = 21)	
		До химиотерапии	После химиотерапии
<b><i>Сутки</i></b>			
САД, мм рт.ст.	118,26±2,12	115,23±3,98	112,23±4,16
ДАД, мм рт.ст.	72,12±1,88	67,21±2,15	69,32±2,19
ИВСАД, %	18,61±0,44	16,12±0,81	8,71±0,62
ИВДАД, %	15,12±0,29	14,94±0,32	7,99±0,51
ВСАД, мм рт.ст.	11,18±0,35	10,02±0,44	13,52±0,75
ВДАД, мм рт.ст.	9,12±0,44	9,72±0,36	11,12±0,33
<b><i>День</i></b>			
САД, мм рт.ст.	124±3,12	121,9±3,47	116,07±2,92
ДАД, мм рт.ст.	72,8±2,25	72,5±3,28	70,11±2,43
ИВСАД, %	15,18±0,21	15,08±0,34	8,14±0,43
ИВДАД, %	11,2±0,44	10,98±0,47	7,22±0,40
ВСАД, мм рт.ст.	12,44±0,25	12,13±0,73	8,11±0,57
ВДАД, мм рт.ст.	10,98±0,85	10,11±0,38	7,11±0,54
<b><i>Ночь</i></b>			
САД, мм рт.ст.	111,23±3,11	109,91±2,76	108,94±3,67
ДАД, мм рт.ст.	64,85±2,12	66,91±3,76	67,12±2,13
ИВСАД, %	8,31±0,12	8,39±0,25	8,71±0,68
ИВДАД, %	7,44±0,65	7,14±0,87	7,11±0,88
ВСАД, мм рт.ст.	12,12±0,21	11,11±0,24	8,35±0,83
ВДАД, мм рт.ст.	9,31±0,81	9,36±0,89	7,12±0,56



## **ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ**

Самура Б.Б., Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Черная И.В., Самура Т.А.  
Запорожский государственный медицинский университет

Запорожский государственный медицинский университет готовит медицинские кадры для зарубежных стран (Восточная Европа, Азия, Африка, Латинская Америка). В 2012 году на додипломном этапе обучалось более 6500 студентов, среди них 1500 студентов из 42 стран, более половины из них обучаются на английском языке. Среди медицинских вузов Украины Запорожский государственный медицинский университет является лидером по количеству англоязычных студентов.

Несмотря на то, что методика обучения студентов всегда находилась в центре внимания клиницистов, совершенствовалась под влиянием крупнейших отечественных и зарубежных интернистов и ведущих научных школ, консенсуса в этом важнейшем аспекте подготовки врачей до сих пор нет. Между тем жизнь с ее возрастающим прагматизмом все настойчивее диктует необходимость максимального соответствия системы преподавания запросам практики, требуя профессионализма с самых первых шагов, совершаемых выпускником вуза в самостоятельной работе. Для исправления ошибок, допущенных в процессе обучения, фактически не остается времени.

Типична ситуация, когда, казалось бы, хорошо учившийся студент, получив диплом и избрав специальность интерниста, переживает профессиональный кризис, обнаружив у себя отсутствие реально необходимых в работе знаний и умений.

Общепризнано, что изучение внутренних болезней играет особую роль в формировании мировоззрения врача любой специальности. На протяжении всей истории медицинской школы курс внутренних болезней занимал центральное место в клинической подготовке студентов. На овладение им традиционно отводится больше всего учебных часов. Это во многом обусловлено значительным удельным весом внутренних болезней в общей заболеваемости и смертности населения, объективно создающим стабильно высокую потребность практического здравоохранения в интернистах общего профиля [1]. Но, пожалуй, еще более важный фактор – наличие множества тесных связей между терапией и всеми прочими клиническими медицинскими специальностями. Эти связи отражают свойственные клинике внутренних болезней широту и многообразие диагностических и лечебных проблем и придают междисциплинарный, синтетический характер обсуждаемым вопросам [2].

Типичное для больных с терапевтическими заболеваниями преобладание неспецифических симптомов и синдромов, весьма ограниченные возможности непосредственной «визуализации» болезни и установления диагноза по внешним признакам обуславливают необходимость в тщательном изучении анамнеза и в комплексной оценке всех результатов обследования, требуют строгой ло-

гики рассуждений в диагностическом процессе. Именно эти черты внутренних болезней открывают уникальные возможности формирования у студентов в процессе обучения обще клинического врачебного мышления.

Задачи преподавания курса внутренних болезней должны рассматриваться в контексте общих задач подготовки специалиста с высшим медицинским образованием. Представляется, что с некоторой долей условности можно выделить три группы таких задач [3].

Так, первая группа задач – научить всех студентов мыслить логически, показывая на конкретных примерах, как следует искать наиболее рациональный и эффективный путь к установлению диагноза, как правильно оценивать тяжесть состояния больного и прогноз болезни, как принимать самостоятельные решения в частных случаях, руководствуясь общими принципами. Требуется усовершенствовать навыки расспроса и физического исследования больного, приобретенные студентами в курсе пропедевтики внутренних болезней; сформировать умение установить психологический контакт с больным; привить чувство персональной врачебной ответственности и одновременно понимание необходимости консультаций и учета мнения коллег; создать условия для осознания студентами принципов медицинской этики и деонтологии; обеспечить прочное усвоение основ диагностики, лечения и профилактики ряда наиболее распространенных и требующих безотлагательной медицинской помощи терапевтических заболеваний и синдромов.

Вторая группа задач – подготовить определенную часть студентов к практической работе по специальности «внутренние болезни», предоставив возможность расширить кругозор в ряде специальных аспектов будущей профессии.

И наконец, третья группа задач – обучить некоторых наиболее способных студентов навыкам научно-исследовательской работы по тем или иным проблемам.

Избыток внимания к узкоспециальным вопросам внутренних болезней практически не оставляет времени на освоение студентами других важных профессиональных навыков, таких как способность к установлению доверительных отношений с пациентом, умение осознанно, целенаправленно и эффективно получать необходимую информацию в ходе беседы с больным и при проведении специального обследования. У очень многих студентов вплоть до окончания вуза остаются неразвитыми «пропедевтические» мануальные навыки.

При пренебрежении воспитательными аспектами обучения вчерашний студент-отличник, став клиническим ординатором, оказывается профессионально несостоятельным в силу своей социальной незрелости, неразвитости коммуникативных навыков, недостаточного осознания степени своей ответственности. Слишком часто, особенно в кризисные периоды жизни общества, судьба отдельного больного напрямую зависит от человечности, доброты, альтруизма лечащего врача, его способности к проявлению сочувствия и милосердия. Самая широкая профессиональная эрудиция не может восполнить нехватку этих качеств.

Более того, эрудиция как таковая отнюдь не тождественна способности к клиническому мышлению – умению выявлять у каждого конкретного больного наиболее значимые в диагностике симптомы и признаки, отличать главное от второстепенного, отыскивать скрытые причинно-следственные связи, недогматически использовать стандартные рекомендации и терапевтические «схемы».

Каков же выход из сложившейся ситуации? Выход – в отчетливом осознании недопустимости «школьно-аудиторного» стиля занятий со студентами, в понимании качественного отличия методов обучения на клинических кафедрах от методов, обычно используемых преподавателями теоретических дисциплин. Следует привлекать студентов к непосредственному участию в лечебном процессе с постоянной курацией больных, участием в ежедневных обходах, а затем обязательно обсуждать с преподавателем и анализировать все действия. Такая практика распространена в ряде стран. Необходимо на практических занятиях курса внутренних болезней обсуждать ситуационно обусловленные вопросы, касающиеся реальных больных со всеми их диагностическими и лечебными проблемами, которые в настоящее время находятся в терапевтическом отделении или клинике, где проводятся занятия.

Многие преподаватели показывают студентам на занятии лишь тех больных, диагноз которых уже достоверно установлен и не вызывает сомнений. Всем практикующим клиницистам хорошо известно, что в реальной жизни вопросов всегда значительно больше, чем готовых ответов. Едва ли стоит утаивать этот факт от студентов. Напротив, демонстрация диагностически неясных больных, сопровождающаяся обсуждением всех реальных проблем, безусловно, полезна. Сложность ситуации лишь привлекает внимание студентов, стимулирует их к творческому мышлению, подталкивает к поиску специальной литературы, способствует возникновению желания реально помочь больному.

Наиболее острые проблемы, возникающие в ходе реализации программ обучения иностранных студентов, помимо отмеченных выше, сводятся к следующему. Англоязычная программа – это не только преподаватель, говорящий на языке Шекспира, но и англоязычная среда обучения. Однако вузовский административный и учебно-вспомогательный персонал – от библиотекаря, до коменданта общежития – за редким исключением, не владеет английским языком. В библиотеках медвузов крайне мало принятых в зарубежной практике англоязычных медицинских учебников. Типовые украинские учебники для студентов-медиков в большинстве своем не переведены на английский язык, а те, что переводились и выпускались, давно распроданы. Украинские издательства не сильно заинтересованы в публикации западных медицинских учебников или в переводе отечественных – из-за ограниченности платежеспособного спроса на них в нашем медицинском сообществе. В ходе осуществления программы преподаватели сами создают англоязычные и двуязычные учебные пособия, но это не решает всех проблем.

Клинические занятия студента-медика проходят в больницах и поликлиниках, где студент должен обследовать русскоязычных пациентов и знакомиться с русскими историями болезни, вести медицинскую документацию, взаимодействовать со средним медперсоналом и сотрудниками лабораторий, которые в

большинстве своем не говорят по-английски. Деятельность учреждений здравоохранения в Украине свободна от подчинения наднациональным медицинским стандартам.

Студенты англоязычной программы Запорожского государственного медицинского университета изучают русский язык, а также нашу отечественную культуру и историю. Несмотря на то, что все академические часы в программе преподаются на английском, на территории Украины получить диплом врача и практиковать медицину может только медик, в достаточной степени владеющий украинским, русским языком. Иначе прямой контакт с пациентом, проникновение в тезаурус украинского медицинского сообщества, работа с отечественной медицинской документацией невозможны.

Мы уверены, что назрела необходимость широкой общественной дискуссии относительно методов преподавания в высшей медицинской школе клинических дисциплин вообще и курса внутренних болезней для англоязычных студентов в частности. Участие в такой дискуссии всех заинтересованных лиц позволило бы достичь необходимого прогресса в решении накопившихся проблем и увидеть новые перспективы в этом столь важном и ответственном деле.

#### Литература

1. Кудрявая. Н.В. Педагогика в медицине: Учебное пособие для студ. высш. мед. учеб. заведений / Н.В. Кудрявая, Е.М. Уколова, Н.Б. Смирнова, Е.А. Волошина, К.В. Зорин – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 320 с.
2. Національна академія наук України: проблеми розвитку та входження в європейський науковий простір / За ред.: О.С.Онищенко, Б.А. Маліцького – К., 2007. – 680 с.
3. Свистунов А.А. Организация учебного процесса в интернатуре по внутренним болезням / Свистунов А.А., Протопопов А.А., Ребров А.П. и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 207-209.

# ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА: НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Самура Б.Б., Салионова В.И., Красько Н.П.  
Запорожский государственный медицинский университет  
Запорожская областная клиническая больница

Как отдельный раздел внутренних болезней, гематология охватывает три основные группы болезней: злокачественные заболевания кроветворной и лимфоидной тканей, анемии и нарушения в системе свертывания крови. В структуре злокачественных заболеваний почти треть составляют злокачественные лимфомы, значительное место занимают хронические лимфопролиферативные заболевания и лейкомии, несколько меньший сегмент занимают хронические миелопролиферативные заболевания и множественная миелома. Среди наследственных коагулопатий основное место занимают гемофилия А и В, которые обусловлены дефицитом факторов свертывания крови VIII и IX, болезнь Виллебранда.

Высокие показатели заболеваемости злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани с учетом высокой стоимости обследования и лечения больных дают основание считать гемобластозы социально значимыми заболеваниями, требующими дорогостоящих видов лечения и дополнительных источников финансирования, в том числе и из государственного бюджета [1].

Структурно гематологическая служба Украины представлена 35 гематологическими отделениями для взрослых, из них 16 отделений развернуты на базе областных больниц, 12 – городских больниц, 6 – онкологических диспансеров, 3 – в институтах НАМН Украины.

Современные высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных гемобластозами, кроме адекватного финансирования, включают:

- высокий уровень квалификации и подготовка кадров врачей и медсестер;
- комплекс лабораторий диагностики гемобластозов (цитоморфологии, иммуноморфологии, цитогенетики др.);
- амбулаторную службу с дневным стационаром;
- палаты асептического содержания больных;
- обеспеченность компонентами крови, в том числе тромбоконцентратом;
- возможность выделения стволовых клетки периферической крови;
- внедрение эффективных международных и отечественных протоколов лечения гемобластозов.

Лечение больных с острыми и хроническими лейкомиями, лимфомами, анемиями проводится в гематологических отделениях и кабинетах согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным по специальности «гематология» (приказ МОЗ Украины № 647 от 30.06.2010). Всем больным при необходимости проводятся лабораторные и инструментальные обследования, биопсия лимфоузла, пункция костного мозга и трепанобиопсия.

Начата работа по формированию регистра больных гемофилией, хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, множественной миеломой, хронической миелоидной лейкемией. Создание регистра больных с заболеваниями крови позволит обеспечить контроль за лечением пациентов, получающих дорогостоящее лечение препаратами и оценить их эффективность.

Лечение гемобластозов на современном уровне невозможно осуществлять без высокотехнологичных методов обследования. К ним относятся: морфологические, иммуно-морфологические, иммуно-химические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, позволяющие определить вариант заболевания, факторы риска, прогноз и назначить соответствующую им терапевтическую тактику [3, 4].

Точная диагностика формы и стадии процесса – важный этап лечения больных по протоколам. Это является основой для улучшения качества, результатов лечения и рационального использования дорогостоящих медикаментов. Назрела необходимость создания комплекса лабораторий централизованной диагностики гемобластозов. Это требует времени и значительных средств.

С учетом изложенного, 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 заболеваниями системы крови (наследственными коагулопатиями, гемобластозами и новообразованиями лимфатической системы).

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, 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.

Результаты лечения заболеваний системы крови необходимо оценивать с помощью комплекса показателей, которые должны отвечать ряду требований.

Во-первых, показатели должны качественно оценивать результаты лечения.

Во-вторых, показатели должны быть дифференцированными по заболеваниям, разным возрастным группам (до 60 лет, старше 60 лет):

- острые лейкомии (частота ремиссии, ранняя летальность, смертность в ремиссии, общая и безрецидивная выживаемость);
- хронические лейкомии (трёх-, пятилетняя общая выживаемость).

Приведённые выше показатели используются при оценке результатов научных исследований, но не приняты в официальной статистической отчётности [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.

В-третьих, 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).

Важным является внедрение механизма, обеспечивающего внедрение алгоритмов диагностики (с определением необходимого минимума диагностических мероприятий) и применение эффективных стандартных протоколов лечения. Он поможет:

- 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;
- обеспечить ответственность врача за выбор стратегии лечения, не отвечающей современным подходам к терапии.

Механизм должен включать:

- систему оценки деятельности гематологического подразделения;
- конкретные мероприятия со стороны органов власти по развитию лабораторно-диагностической службы;
- меры взаимодействия гематологической службы и службы переливания крови;
- конкретные меры по внедрению высокотехнологичных методов лечения (трансплантация стволовых клеток крови);
- меры по созданию регистров по конкретным нозологиям;
- информационно-аналитическое обеспечение гематологической службы (необходима система мониторинга зарубежной научной литературы с предоставлением возможности специалистам доступа к его результатам посредством Интернета, целесообразна организация оперативных консультаций в онлайновом режиме).

В механизме 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.

Целесообразна разработка концепции развития, где должен быть реализован комплексный подход к решению проблем, связанных с развитием гематологической службы. В качестве приоритетного направления необходимо рассматривать внедрение высокотехнологичных методов терапии.

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.



## **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-МЕТИЛКСАНТИНА**

Самура И.Б., Кривуша О.А., Романенко Н.И.  
Национальный фармацевтический университет, Харьков

Воспаление занимает ведущее место в патогенезе различных заболеваний и представляет собой динамический процесс развивающийся в ответ на воздействие экзогенного фактора повреждающего клетки и ткани, определяется общей реактивностью организма, регулируемой нервно-гормональными механизмами.

Воспалительный процесс складывается из нарушений вызванных воздействием флорогенного агента. В нем различают несколько фаз которые не всегда можно разграничить, так как они протекают одновременно, наслаиваясь друг на друга. В ответ на воздействие повреждающего фактора в тканях освобождаются медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин и др.), которые влияют на проницаемость кровеносных сосудов и нервные окончания [9].

Оказывая влияние на гладкие мышцы сосудов медиаторы вызывают их расширение, развивается отек, появляется сильная боль. Существенное место занимают нарушения микроциркуляции где осуществляется обмен между кровью и тканями. Эти изменения приводят к развитию гиперемии. В результате агрегации тромбоцитов образуются микротромбы, уменьшается доставка кислорода к соответствующим участкам тканей, возникает гипоксия, нарушаются обменные процессы. В результате увеличения проницаемости микрокапилляров происходит выход из них фибриногена, превращение его в фибрин, что сопровождается блокированием лимфотока и в свою очередь усугубляет нарушения микроциркуляции [12].

Экссудация развивается вследствие изменения проницаемости, повышения гидростатического давления в капиллярах. В результате экссудации образуется отек вокруг травматического поражения кожи и является неотъемлемым компонентом воспаления [13].

Фармакологическая коррекция воспалительного процесса нестероидными противовоспалительными средствами (НПВП) продолжает привлекать внимание экспериментаторов и клиницистов [2]. В настоящее время, более 30 миллионов людей ежедневно принимают НПВП, из них 40% пациенты возрастом старше 60 лет.

Частым побочным эффектом при применении НПВП является ulcerогенное действие и развитие эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне [7]. Применение традиционных НПВП может способствовать обострению формированию хронической язвы. Из-за широкого применения НПВП в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [4, 5]. Серьезность прогноза определяется реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией с вероятностью летальных исходов [3, 8].

В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, вследствие снижения синтеза

гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [9, 10]. В связи с побочными эффектами НПВС, ограничивающих их ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами [11].

Противовоспалительный эффект метилксантинов реализуется посредством модулирования синтеза ряда цитокинов: ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), а также интерлейкина-10 (IL-10) [12].

Результаты компьютерного прогноза выполненного по программе PASS свидетельствуют о наличии у 7,8-дизамещенных-3-метилксантина противовоспалительных свойств.

Цель работы изучение противовоспалительной активности 7,8-дизамещенных-3-метилксантина и отбор активных веществ.

**Материалы и методы.** Объектом наших исследований были взяты 7,8-дизамещенных-3-метилксантина (соед. 1-14). Антиэкссудативный эффект изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена – каррагенина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 175-195 г. Исследуемые вещества в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub>, в виде 3-5% водной суспензии, стабилизированной твином-80, вводили внутривентрально с помощью специального металлического зонда, за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагенина. С помощью онкометра измеряли объем лапки до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс по сравнению с контрольными животными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали вольтарен (ЕД<sub>50</sub>=8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

$U_k$  и  $U_o$  соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1].

Статистическую обработку результатов опытных и контрольных групп проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel. Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента [6]. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты полученных экспериментальных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Противовоспалительная активность  
7,8-дизамещенных-3-метил-ксантина (n=7)**

№ соединения	Доза мг/кг	Прирост объема лапки через 4 часа, (M±m), мм	Доверительный интервал при p=0,05	Противовоспалительная активность, %
1	14,0	1,74±0,13	1,42÷2,06	—
2	13,5	1,28±0,09	1,06÷1,50	19,5
3	12,5	1,30±0,07	1,13÷1,47	18,2
4	16,5	0,80±0,11*	0,53÷1,07	49,7
5	17,5	1,21±0,12	0,92÷1,50	23,9
6	10,5	1,25±0,09	1,03÷1,47	21,4
7	11,6	1,31±0,06	1,16÷1,46	17,6
8	9,5	1,83±0,13	1,51÷2,01	—
9	9,0	1,11±0,12*	0,82÷1,40	30,2
10	8,5	1,07±0,11*	0,80÷1,34	32,7
11	8,0	1,33±0,08*	1,13÷1,53	16,4
12	7,0	1,18±0,07*	1,01÷1,35	25,8
13	9,5	0,99±0,06*	0,84÷1,14	37,7
14	10,5	1,28±0,07*	1,11÷1,45	19,5
Вольтарен	8,0	0,87±0,07*	0,70÷1,04	45,3
Контроль	—	1,59±0,13	1,27÷1,91	—

Примечание: «\*» при p<0,05 по сравнению с контролем.

Установлено, что среди 7,8-дизамещенных-3-метилксантина выявлены соединения 1 и 8 которые потенцируют развитие экссудативной реакции вызванной каррагенином. Наибольший потенцирующий эффект проявило соединение 1 – 7-этил-8-сульфгидро-3-метилксантина, которое в дозе 14 мг/кг на 15,1% увеличивает развитие экспериментального отека лапки у крыс вызванного флогогенным агентом.

В ряду 7-замещенных, 8-(3',5'-диметилпиразоло-1)-3-метил-ксантина соединения 2-7, 9-14 проявили противовоспалительную активность, которые вызывали уменьшение развитие флогогенной экссудативной реакции. При экспериментальном воспалении вызванного каррагенином эти вещества вызывали уменьшение флогогенного отека лапок у крыс в пределах от 16,4 до 49,7%. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявило соединение 4 – 7-пропил-8-(3',5'-диметилпиразоло-1)-теофиллина, которое в дозе 16,3 мг/кг вызывало уменьшение развития экспериментального отека лапки у крыс на 49,7% (p<0,05). Замена в молекуле 7-замещенных-8-(3',5'-диметилпиразоло-1)-3-метилксантина пропильного радикала (соед. 4) на [2'-окси-3'-о-хлорфенокси-пропильный-1] (соед. 13), изобутильный (соед. 10), изопропильный (соед. 9), этиль-

ный (соед. 5), [3-хлорбутен-2-ильный] (соед. 6) заместители приводит к уменьшению противовоспалительной активности.

Выраженную антиэкссудативную активность проявило соединение 13 – 7-[2-окси-3-*o*-хлорфеноксипропил-1]-8-(3',5'-диметил-пиразоло-1)-3-метилксантина, которое в дозе 9,5 мг/кг вызывало угнетение развития экспериментального отека лапки у крыс на 37,7% ( $p < 0,05$ ). Введение в 8-е положение вместо [3',5'-диметил-пиразоло-1] (соед. 13) радикала 2,4-диоксибензилиденгидразинового (соед. 12), (2,4-диметокси)бензилиденгидразинового (соед. 13) заместителей приводит к уменьшению противовоспалительных свойств данных веществ.

Можно предположить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных 7,8-дизамещенных-3-метилксантина реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез прозапальных цитокинов [7].

Таким образом, из всех изученных веществ наибольшей антиэкссудативной активностью обладает соединение 4, которое сопоставимо по противовоспалительной активности с вольтареном.

### Выводы

1. Соединение 4 – 7-пропил-8-(3',5'-диметилпиразоло-1)-3-метил-ксантина, уменьшает развитие экспериментального отека лапки у крыс на 49,7% и по действию сопоставимо с вольтареном.

2. 7,8-Дизамещенные-3-метилксантина являются перспективной группой для синтеза и проведения фармакологического скрининга для создания эффективных противовоспалительных средств.

### Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. – 1206 с.
3. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражение желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клини. мед, 2000. – № 3. – Р. 4-9.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии // Леч. врач. – 2006. – № 2. – С. 50-53.
5. Рябкова А., Шостак Н., Малярова Л. «Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов» Врач, 2004, № 4, 26-27.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
7. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология, 2005. – № 4. – С. 34-37.
8. Amin A. Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats: a possible role of DNA fragmentation/ A. Amin, A. Hamza Alaa // Toxicology. - 2005. - 208. - № 3. - С. 367-375.
9. Brunton L.L. The Pharmacological Basis of Therapeutics / L.L.Brunton, J.S.Lazo, K.L.Parker // Goodman Gilman's, 11th ed.-2006.- McGraw Hill, New York, P.727–733.

10. Deeks J. Efficacy, tolerability, and upper gastro-intestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials // *Brit. Med. J.*, 2002, V.325: 619-626.
11. Gonzalez G.R. Symptomatic uses of caffeine in patients with cancer / Gonzalez G.R., Manfredi Paolo L. // *J. Palliative Care.* - 2003. - 19, № 1. - P. 63-65.
12. Maradit-Kremers H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / Maradit-Kremers H., C.S. Crowson // *Arthr. Rheum.*, 2005. - Vol 52. - P. 402-411.
13. Moore R.A. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. // *Arthr. Research and Ther.*, 2005, 7, №3. - P. 644-665.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Трищук Н.М., Книженко И.Б., Жаботинская Н.В., Кубата С.Г.  
Национальный фармацевтический университет, Харьков

**Актуальность проблемы.** Проблему профилактики и лечения пациентов с аллергическими заболеваниями рассматривают в числе медико-социальных проблем глобального масштаба. Это связано с неуклонным повышением их распространенности во всем мире и усугублением тяжести проявлений аллергии. Исходя из последних данных Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), частота госпитализации детей по поводу таких тяжелых аллергических реакций, как анафилактический шок за последние 10 лет повысилась в 7 раз (EAACI, 2012). К сожалению, лишь в отдельных странах, помощь пациентам с аллергическими заболеваниями можно считать адекватной (Pawankar R. et al., 2011).

Аллергический ринит (АР) – воспаление слизистой оболочки полости носа, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная контактом с аллергенами – представляет серьезную проблему здравоохранения в связи со значительным влиянием симптомов заболевания на общее благополучие и качество жизни пациентов (Canonica G.W. et al., 2007). От АР страдают сотни миллионов людей во всем мире: его распространенность колеблется в пределах 9–42% (Settipane R.A., 2001; Pawankar R. et al., 2011).

Чаще всего, больные АР сенсibilизированы к более чем одному аллергену. При повышенном загрязнении воздуха возрастает реактивность дыхательных путей к воздействию раздражителей, а также аллергенность и биодоступность последних. Воздействия аллергенов окружающей среды внутри помещений, полисенситизации к разнообразным новым экзотическим пищевым аллергенам и аллергенам домашних питомцев (Mösges R., Klimek L., 2007) также актуальны.

Отмечено, что клиническая картина АР все больше изменяется с преобладанием тяжелых и смешанных форм. На фоне усиления тяжести заболевания сегодня все чаще отмечают устойчивые к терапии фенотипы. Тяжелый АР, недостаточно контролируемый при применении адекватной (эффективной, безопасной и приемлемой с точки зрения принципов современных руководств) фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Как правило, это пациенты со значительно нарушенным качеством жизни, сна, социального функционирования, обучения и трудоспособности. Наличие коморбидной патологии у таких больных – нередкое явление (Bousquet J. et al., 2009).

Тесная взаимосвязь между АР и сопутствующими заболеваниями показана в исследовании J. Derebery и соавторов (2008). Согласно представленным ими результатам тестирования контроля бронхиальной астмы (БА) (Asthma Control

Test), симптомы сопутствующей патологии (включая конъюнктивит, отит, синусит, экзему, пищевую аллергию, аллергию на укус насекомого, мигрень и депрессию) у 3831 американца с АР (из 7024 опрошенных) отмечались в 1,5–4,5 раза чаще. У почти половины респондентов с АР умеренной/тяжелой степени диагностирована сопутствующая плохо контролируемая БА.

АР указан в числе потенциально модифицируемых предикторов плохого контроля БА, наряду с курением и низкой приверженностью медикаментозному лечению (отношение шансов (ОШ) 4,62 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,71–5,77), 4,33 (3,58–5,23) и 1,35 (1,18–1,55) соответственно) (Clatworthy J. et al., 2009).

По данным проспективного перекрестного международного исследования, проведенного в 5 странах Европы (Германия, Франция, Италия, Испания и Великобритания) с использованием записей о симптомах и последствиях АР у 1482 пациентов, оцененных врачами первичного звена и профильными специалистами, АР умеренной и тяжелой степени отмечен у 67,2%, устойчивая симптоматика заболевания – у 42,5%, сопутствующая БА – у 31,5% опрошенных. О наличии выделений из носа и глазных симптомов умеренной/тяжелой степени выраженности во время пребывания на природе сообщили  $\frac{1}{3}$  пациентов. Установлено, что 43,3% больных нуждались в применении  $\geq 2$  лекарственных препаратов для лечения АР. Связанное со здоровьем качество жизни, оцененное с помощью мини-опросника качества жизни пациентов с риноконъюнктивитом (Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) коррелировало с тяжестью АР и количеством дней с отсутствием симптомов заболевания в течение предшествующих 4 недель. В целом, сами пациенты оценивали свою болезнь как более тяжелую, нежели наблюдавшие их врачи ( $p < 0,001$ ) (Canonica G.W. et al., 2007).

### **Тактика терапии**

На сегодняшний день основными направлениями в лечении АР являются: контроль факторов окружающей среды, медикаментозная терапия и СИТ (специфическая иммунная терапия). Результаты опроса 1 тыс. пациентов (254 – с легким, 746 – с умеренным/тяжелым течением АР) показали, что, независимо от степени тяжести заболевания, больные отдают предпочтение препаратам, позволяющим достичь максимально возможного терапевтического эффекта, то есть либо значительного снижения выраженности глазных и назальных симптомов, либо полного их устранения. В то же время большинство (56,1% с легким и 70,5% – умеренным/тяжелым течением АР) пациентов для контроля симптомов нуждались в комбинированной терапии ( $\geq 2$  препаратов), в основном ввиду необходимости более быстрого и эффективного купирования симптомов.

Согласно данным клинических руководств, наиболее эффективной группой препаратов для лечения пациентов с сезонным АР (САР) умеренной/тяжелой степени являются кортикостероиды, применяемые интраназально (ИК) (Bousquet J. et al., 2008; Wallace D.V. et al., 2008; Brozek J.L. et al., 2010). К ним относят: бекламетазон, флунизол, будесонид, флутиказона пропионат и фууроат, мометазона фууроат, флутиказон и циклесонид. Их действие начинает проявляться через 3–12 часов с момента применения

**Сравнительная активность препаратов в лечении ринитов**

	Чихание	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в носу	Симптомы со стороны глаз
Н1-антигистамин- ные препараты					
пероральные	++	++	+	+++	++
интраназальные	++	++	+	++	0
интраокулярные	0	0	0	0	+++
Кортикостероиды					
интраназальные	+++	+++	+++	++	++
Кромоны					
интраназальные	+	+	+	+	0
интраокулярные	0	0	0	0	++
Деконгестанты					
интраназальные	0	0	++++	0	0
пероральные	0	0	+	0	0

Глюкокортикоиды (ГКС) ингибируют функцию проникновения воспалительных клеток и их накопление в слизистой оболочке носа. ГКС тормозят созревание, продукцию цитокинов и высвобождение медиаторов из тучных клеток, тормозят высвобождение гистамина из базофилов; индуцируют апоптоз эозинофилов и снижают набор антиген-представляющих клеток, таких как клетки Лангерганса. Также ГКС уменьшают количество GATA-3+ Th2-клеток и производство Th2 цитокины, таких как IL(интерлейкин)-4, IL-5, IL-6 и IL-13, имея небольшое влияние на Т-бета клеток Th1 и производство Th1-цитокины, такие как IL-2, IL-12 и интерферона IFN- $\gamma$  (Okano M et al. (2009)). Эффекты глюкокортикоидов зависят от их фармакокинетических свойств, таких как липофильность и системная доступность. Назальные ГКС (НГКС) являются наиболее эффективными препаратами для контроля всех симптомов ринита. Начало их действия составляет от 3 до 12 часов.

Их использование по мере необходимости не столь эффективно, как постоянное применение, но не все пациенты могут быть привержены к постоянному лечению (Tran NP et al. (2011)). Использование НГКС не является безопасным из-за подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении. Безопасность флутиказона пропионата, 200 мкг в сутки, у детей с АР оценивалась с 2002. Дети использовали НГКС в течение года и оценивалась скорость снижения роста по отношению к группе контроля детей с АР. Оказалось, что изменения в группе детей, использовавших флутиказон, не отличались от контрольной группы (группа плацебо) (Allen DB et al. (2002)).

Циклесонид – это новый назальный стероид, который показал эффективность в решении назальных симптомов. Использование 200 мкг один раз в день в течение 2-4 недель более эффективно, чем плацебо в отношении улучшения назальных симптомов и качества жизни в течение первых двух недель терапии



у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым аллергическим ринитом. Его эффективность продемонстрирована при круглогодичном АР после шести недель лечения Sohita D, Wasgtaff A (2008). Безопасность циклесонида сопоставима с плацебо, потому что нет никаких изменений в темпе роста (Allen DB. et al. (2002).

Антигистаминные препараты рассматриваются терапевтическими средствами второй линии в лечении АР. Первое поколение антигистаминных препаратов (димедрол, хлорфенирамин, гидроксизин и бромфенирамин), как правило, уменьшают зуд, чихание и насморк, с меньшим воздействием на заложенность носа Simons FE (2004). Они вызывают значительный седативный эффект. Они липофильны и благодаря этому проникают сквозь гематоэнцефалический барьер. Антигистаминные препараты первого поколения противопоказаны пациентам работающим операторами, диспетчерами, где требуется ясность и высокая скорость мыслительных процессов Kay GG (2000), а также в пожилом возрасте из-за холинергических эффектов этих средств.

Второе поколение антигистаминных препаратов (лоратадин, цетиризин, азеластин), которые липофобны, было разработано, чтобы избежать седативное действие на центральную нервную систему антигистаминных препаратов первого поколения. Новые антигистаминные препараты (дезлоратадин, фексофенадин и левоцетиризин) эффективны в облегчении заложенности носа, связанной с АР. Эффект проявляется со 2-го дня использования и постепенно увеличивается на протяжении всего лечения (Bachert C (2009), Van Bavel J, et al. (1994)). Использование антигистаминных препаратов определено международным консенсусом, хотя их эффект ниже, чем от применения назальных стероидов, но больше, чем при использовании антилейкотриеновых кромонов (Golightly LK, Greos LS (2005)).

Азеластин, назальный антигистаминный препарат, лучше устраняет заложенность носа, и действует быстрее чем пероральные антигистаминные препараты. Преимущества такой терапии – достижение более высоких концентраций активного лекарственного средства непосредственно в слизистой носа, а также уменьшение системных побочных эффектов (Aurora J (2002).

Отметим, что не все антигистаминные препараты для интраназального применения имеют сопоставимую с ИК эффективность. Рекомендации относительно их применения в комплексной терапии АР в Европе и США различаются (Wallace D.V. et al., 2008; Brozek J.L. et al., 2010; Chipps B. et al., 2011; Spector S. et al., 2011), исследований высокого качества по оценке их эффективности в сравнении с ИК недостаточно.

Кромоны, используемые для лечения аллергических заболеваний, представлены динатриевой солью кромоглициевой кислоты (кромолин, ДСКК) и недокромилом натрия. Действие этих препаратов связано с клеточной мембраной тучных клеток и/или внутриклеточными реакциями, которые развиваются после связывания аллергена с IgE. Механизм действия пока неизвестен. Предполагают, что кромоны блокируют  $Ca^{2+}$ -каналы мембран тучных клеток, ингибируют фосфодиэстеразу или ингибируют окислительное фосфорилирование. In vitro было установлено, что недокромил натрия ингибирует активацию ней-

трофилов, эозинофилов, макрофагов, моноцитов и тучных клеток. Предполагается также «местный анестезирующий» эффект, связанный со стимуляцией чувствительных нервов.

Торможение функции клеток-мишеней аллергии делает возможным применение данных лекарственных средств при АР. Кромогликат натрия эффективен в лечении сезонного аллергического ринита при оценке в сравнении с плацебо, однако, большинство исследований показывают, что он менее эффективен, чем назальные ГКС или антигистаминные препараты второго поколения. Применение препаратов ограничено из-за необходимости частого приема и низкой эффективности по сравнению с другими группами препаратов (Ratner P.H. et al.(2002), Pitsios C. et al. (2006).

Пероральные вазоконстрикторы такие, как эфедрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин и, особенно, псевдоэфедрин, в меньшей степени действуют на заложенность носа, чем местные деконгестанты, но зато не вызывают «рикошетной» вазодилатации. Большинство исследований, проведенных с топическими деконгестантами, показали, что кратковременные курсы лечения не приводят к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке. Длительное (>10 дней) использование топических вазоконстрикторов может приводить к тахифилаксии, выраженному отеку слизистой оболочки носа и развитию лекарственного (медикаментозного) ринита.

Таким образом, короткие курсы лечения топическими деконгестантами могут применяться для уменьшения сильной заложенности носа и для облегчения доставки других препаратов. Деконгестанты следует использовать с осторожностью у детей младше 1 года, потому что существующий интервал между терапевтической и токсической дозой очень невелик. Более того, не рекомендуется назначать псевдоэфедрин взрослым старше 60 лет, беременным женщинам, пациентам, страдающим гипертензией, кардиопатией, гипертиреозом, гипертрофией простаты, глаукомой и психическими заболеваниями, а также пациентам, использующим бета-блокаторы или ингибиторы моноаминоксидазы.

Цистеиниловые лейкотриены (ЦЛТ) C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> синтезируются клетками воспаления (эозинофилами, базофилами и тучными клетками, макрофагами) при метаболизме арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Антагонисты рецепторов лейкотриенов, монтелукаст и зафирлукаст, тормозят развитие назальных симптомов, предотвращая связывание ЦЛТ C<sub>4</sub> и ЦЛТ D<sub>4</sub> с рецепторами. Исследования продемонстрировали влияние этой группы препаратов на заложенность носа и клиническое улучшение сопоставимое с применением антигистаминных препаратов. Препараты этой группы надо использовать с осторожностью у пациентов с психическими заболеваниями (Lagos JA, Marshall GD (2007).

Антихолинергические препараты. Парасимпатическая стимуляция, опосредованная классическим медиатором ацетилхолином, вызывает водянистую секрецию слизистой оболочки и расширение кровеносных сосудов, снабжающих железы. Мускариновые рецепторы серозно-слизистых желез могут быть заблокированы антихолинергическим препаратом ипратропиумом бромидом, выпускаемым в ряде стран в виде носового спрея. В случае, когда ринорея яв-

ляется основным симптомом АР, ипратропия бромид 0,03%, может быть применен интраназально. Препарат не должен рассматриваться как препарат выбора (Plaut M, Valentine MD (2005)). Назальные деконгестанты (фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин и нафтизин) не рекомендуются при лечении хронического АР. Их введение может быть полезным в конкретных случаях у больных с выраженной заложенностью носа. Основной недостаток – реактивации носовых симптомов, так как развивается медикаментозный ринит.

Короткие курсы системных КС могут быть применены при выраженных симптомах аллергического ринита, которые не реагируют на другие препараты или для тех, которые не переносят интраназальные препараты, и когда препараты мешают пациенту выполнять повседневную деятельность. Инъекции кортикостероидов длительного действия не рекомендуются из-за побочных эффектов (Cox L, Wallace D (2011)).

Омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело против IgE. Разработано на основе человеческого IgG1 с каппа-легкой цепью, связывание IgE обеспечивается участками мышинового антитела. Препарат связывается с IgE, блокирует его взаимодействие с высокоаффинными FcεRI-рецепторами, что предотвращает дальнейшее развитие патологического состояния. In vitro в базофилах наблюдается выраженное снижение (до 90 %) выброса гистамина. Свободный IgE в 96 % переходит в связанный. Общая концентрация IgE (связанного и свободного) повышается, так как образуется комплекс омализумаб-IgE, который выводится медленнее, чем свободный IgE. На 16 нед лечения концентрация общего IgE в 5 раз выше, по сравнению с таковой до лечения. Ряд рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показали, эффективность при сезонным и круглогодичным АР (Casale TB et al. (2001), Chervinsky P. et al. (2003)). Однако, это весьма дорогостоящее средство по сравнению с другими видами терапии. Омализумаб в первую очередь используется для лечения трудно контролируемой аллергической астмы.

Специфическая иммунная терапия (СИТ) применима в тех случаях, когда в условиях аллергологического кабинета или стационара точно определен аллерген, вызвавший заболевание. Методика лечения основана на введении в организм минимального количества причинно-значимого аллергена в постепенно возрастающей дозе (обычно подкожно). Такое введение аллергена позволяет организму выработать к нему защитные блокирующие антитела, что приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов аллергического ринита. СИТ проводят в период ремиссии заболевания. Для достижения стойкого клинического эффекта рекомендуется проведение не менее 3 курсов специфической иммунной терапии. Данный вид терапии менее эффективен при полиаллергии, запущенном аллергическом рините и вообще неприменим в случаях, когда не удается выявить аллерген. Эффективность СИТ при АР была подтверждена рядом плацебо-контролируемых двойных слепых исследований, в частности изучавших аллергию к пыльце амброзии, злаковых трав, некоторых деревьев, клещам домашней пыли, шерсти кошки. Подтверждением эффективности СИТ лечения может быть только положительная динамика клинических проявлений заболевания. Недавние исследования показали замедление разви-

тия поливалентной аллергии у детей, получавших СИТ на ранней стадии заболевания. Адекватный курс СИТ (3-4 года) может привести к удлинению ремиссии заболевания (Щербак И. Б. (2012)).

Таким образом, СИТ должна рассматриваться как эффективный метод противоаллергического лечения, которым достигается снижение чувствительности пациента к аллергену, и она должна быть использована на ранних стадиях развития аллергического заболевания в комплексе с медикаментозной терапией (Jacobsen L. et al. (2007), Zuberbier T. et al. (2010), Horner AA. et al. (2002)). Результаты подавляющего большинства контролируемых исследований доказали клиническую эффективность интраназальных методов иммунотерапии (ИНИТ). При аллергии к пыльце растений и к клещам домашней пыли она уменьшает проявления ринита и специфическую назальную гиперреактивность. Проведение предсезонной ИНИТ при поллинозах создаёт защитный эффект на период естественной экспозиции аллергенов. Эффективность сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) также подтверждена целым рядом исследований, подтвердивших, что этот метод способен облегчать симптомы АР при аллергии к клещам домашней пыли и пыльце растений. Методы сублингвальной и интраназальной иммунотерапии могут быть реальной альтернативой подкожному введению аллергенов, в особенности при сезонном АР. Методики ИНИТ и СЛИТ включают в себя фазу накопления с последующей поддерживающей фазой на максимальных дозировках, когда аллергены вводятся дважды в неделю (Гуров А.В. (2013)).

### Выводы

В результате данного обзора по лечению АР можно сделать следующие выводы: в первую очередь, необходимо использовать для лечения АР препараты безопасные, удобные в применении и доступные для пациентов и, конечно же, максимально эффективные, которые имеют подтвержденную доказательную базу согласно проведенным рандомизированным мультицентровым исследованиям. К таковым относят назальные КС, антигистаминные препараты 2-го поколения, антагонисты рецепторов лейкотриенов, СИТ и другие средства в зависимости от течения заболевания и индивидуальных особенностей пациентов.

### Литература

1. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, et al. (2002) No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 23: 407-413.
2. Aurora J (2002) Development of nasal delivery systems: a review. *Drug Deliv Technol* 2: 85.
3. Bachert C (2009) A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 31: 921-944.
4. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W. et al.; Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group (2009) Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124(3): 428–433.

5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 63 Suppl. 86: 8–160.
6. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (2010) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 126(3): 466–476.
7. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J. et al. (2007) A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 62 (Suppl. 85): 17–25.
8. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, et al. (2001) Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286: 2956-2967.
9. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, et al. (2003) Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91: 160-167.
10. Clatworthy J., Price D., Ryan D. et al. (2009) The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim. Care Respir. J.*, 18(4): 300–305.
11. Cox L, Wallace D (2011) Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunol Allergy Clin North Am* 31: 561-599.
12. Derebery J., Meltzer E., Nathan R.A. et al. (2008) Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 139(2): 198–205.
13. EAACI (2012) Allergies Become Epidemic: Food Allergy Sufferers Double in the Last 10 Years. EAACI 2012, Geneva, Switzerland, 16–20 June.
14. Golightly LK, Greos LS (2005) Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 65: 341-384.
15. Horner AA, Takabayashi K, Beck L, Sharma B, Zubeldia J, et al. (2002) Optimized conjugation ratios lead to allergen immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugates with retained immunogenicity and minimal anaphylactogenicity. *J Allergy Clin Immunol* 110: 413-420.
16. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, et al. (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62: 943-948.
17. Kay GG (2000) The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol* 105: S622-S627.
18. Lagos JA, Marshall GD (2007) Montelukast in the management of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag* 3: 327-332.
19. Mösges R., Klimek L. (2007) Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role. *Allergy*, 62(9): 969–975.
20. Okano M (2009) Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol* 158: 164-173.
21. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. (2011) Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: резюме (под. ред. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской). Медицина-Здоровье, Москва, 12 с.
22. Pitsios C, Papadopoulos D, Kompoti E, Manoussakis E, Garriss V, et al. (2006) Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylaxis in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97: 100-105.

- lactictreatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96: 673-678.
23. Plaut M, Valentine MD (2005) Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 353: 1934-1944.
  24. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero G, Juárez-Martínez LL, Terán LM. (2012) Allergic Rhinitis. *J Aller Ther* S5:006
  25. Ratner P.H., Hampel F., van Bavel J. et al. (2008) Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 100(1): 74–81.
  26. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP (2002) Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc* 77: 350-354.
  27. Settiple R.A. (2001) Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 22(4): 185–189.
  28. Simons FE (2004) Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 351: 2203- 2217.
  29. Sohita D, Wasgtaff A (2008) Ciclesonide Nasal spray. *Drugs* 68: 875-863.
  30. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS (2011) Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 3: 148-156.
  31. Van Bavel J, Findlay SR, Hampel FC Jr, Martin BG, Ratner P, et al. (1994) Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 154: 2699-2704.
  32. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al.; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (2008) The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 122(2 Suppl.): S1–S84.
  33. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, et al. (2010) GA<sup>2</sup> LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 65: 1525-1530.
  34. Гуров А.В. Современные возможности диагностики и лечения аллергического ринита. *РМЖ*(2013).С.103
  35. Щербак И. Б. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита. *Новости Конгресса ЕААСИ 2012. «Украинский медицинский журнал»*.С.26

## ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕМЯН САФЛОРЫ КАЗАХСТАНСКОГО ВИДА «АК МАЙ»

Тургумбаева А.А., Устенова Г.О., Даумбаева А.А., Шинкисова Ж. Д.  
Казахстанский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

Сафлора (ботаническое название *Carthamus tinctorius*) принадлежит к семейству сложноцветных и представляет собой однолетнее растение. Сафлора является одной из древнейших масличных культур. В СНГ в настоящее время сафлора возделывается в Южном Казахстане и других республиках Средней Азии, где урожаи подсолнечника из-за недостатка влаги в почве низкие и сбор масла небольшой. В зависимости от положения в соцветии и соцветия на растении семян сафлоры содержит от 18 до 40% масла, не уступающего по качеству подсолнечному.

В настоящее время сфера применения сафлоры увеличилась, так потребление сафлоры имеет большое значение в косметической и фармацевтической индустрии. Сафлоровое масло содержит около 75% линолевой кислоты, что значительно выше, чем содержание ее в кукурузе, сое, хлопчатнике, арахисовом или оливковом маслах. Она используется для изготовления пищевого масла, маргарина, майонеза. Из нее изготавливают три основных вида продуктов: масло, мука и птичий корм. Сафлоровое масло используется как для производства продуктов питания, так и для промышленности.

Сафлоровое масло бывает двух видов: с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот (олеиновая) и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (линолевая). Масло, получаемое из обрубленных семян, используют как пищевое [1].

Из литературы известно, что масла с высоким содержанием полиненасыщенных кислот, как линолевая кислота, помогают снижению уровня холестерина в крови и снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний [2].

**Актуальность темы.** Критический анализ медико-социальной проблемы лекарственной полипрогмазии указывает на целесообразность углубления теоретических и эмпирических знаний в области разработки лекарственных средств природного происхождения, обладающих сочетанным фармакологическим действием за счет содержания комплекса биологически активных веществ (БАВ). В контексте проблемы актуальным представляется проведение изысканий по созданию лекарственных средств на основе липофильных фракций растительного сырья, сочетающих противовоспалительное и антиоксидантное действие с бактерио- и фунгистатической активностью.

Во время исследований мы использовали метод докритической CO<sub>2</sub> экстракции. Обработка растительного сырья жидкой углекислотой при давлении до 70 атм. и температуре до 30,5°C называется докритической CO<sub>2</sub> экстракцией. При этом биологически активные вещества, содержащиеся в растительном сырье, вымываются через клеточные мембраны и переходят в жидкую фазу. По сути, этот способ экстракции относится к жидкостным методам, по основным

принципам он аналогичен экстракции в водно-спиртовом или водно-глицериновом растворах, или экстракции сырья в жидких маслах, или пропиленгликоле.

По своей сути жидкий  $\text{CO}_2$  является мягким, неполярным растворителем, следовательно, в качестве экстрагента обладает аналогичным с другими неполярными растворителями действием. Как и все хорошо экстрагирующие неполярные растворители, жидкий  $\text{CO}_2$  при докритических условиях способен экстрагировать все биологически активные вещества, которые присутствуют в биологическом сырье, за исключением, пожалуй, только «тяжелых» полимеров. При этом «глубина» экстракции зависит от времени экспозиции, а также от температуры и давления в экстракторе.

При экстрагировании в докритическом  $\text{CO}_2$ , в отличие от химических неполярных растворителей, не происходит разложения биологически активных веществ за счет температурного и химического воздействия. Не требуется применения дополнительных технологических приемов для освобождения полученных экстрактов от балластных примесей растворителя.

За счет последовательного во времени отбора готовых продуктов в ходе экстракции можно получить несколько различных по составу и функциональному назначению биологически активных веществ, начиная от фракций содержащих летучие (ароматические) эфиры и заканчивая фракцией, сформированной жирными кислотами и жироподобными витаминами. При этом уже в ходе самого процесса экстракции растворитель (жидкий  $\text{CO}_2$ ) в закрытом объеме переходит в газообразную форму и полностью удаляется из полученной экстракционной фракции.

Диоксид углерода экологически безопасен, может быть устранен из любого растворенного вещества с большой легкостью и наиболее полно благодаря его чрезвычайной летучести (удаление растворителей при общепринятых методах осложнено), а полученные экстракты имеют уникальную микробиологическую частоту. Углекислый газ не горюч, не является взрывчатым веществом, также имеется в достаточно больших количествах, что служит его преимуществом для производства экстрактов в промышленных масштабах. Поэтому для экстракций биологически активных веществ в составе цветков сафлоры Казахстанского вида «Акмай» мы использовали именно этот метод.

**Цель:** Изучение компонентного состава семян сафлоры казахстанского вида «Ак май», полученного методом  $\text{CO}_2$ -экстракции.

**Результаты и обсуждение:**

Объектам наших исследований является семена сафлоры казахстанского вида «Ак май», собранная в фазу цветения в Южной Казахстанской области.

Сухое растительное сырье (семян сафлоры Ак май) собрано летом и было подвергнуто обработке и удалению механических примесей, сушке, затем измельчению до мучного состояния.

Для получения сафлорового масла из казахстанского вида «Ак май» оптимизирован технологический режим.

В работе приводятся сведения об использовании метода критической  $\text{CO}_2$  – экстракций, для выделения липофильных веществ из семян сафлоры казахстанского вида «Ак май».



Варьируя технологические параметры (подбор экстрагента, время экстракции, соотношение сырье – экстрагент, температура, повторность экстракции) получены светло-желтые маслянистые экстракты. Методом газо-жидкостной хроматографии с применением масс – спектроскопий изучены составы экстрактов.

В результате анализа обнаружены: кислоты жирного ряда, одноатомные и двухатомные спирты, эфиры.

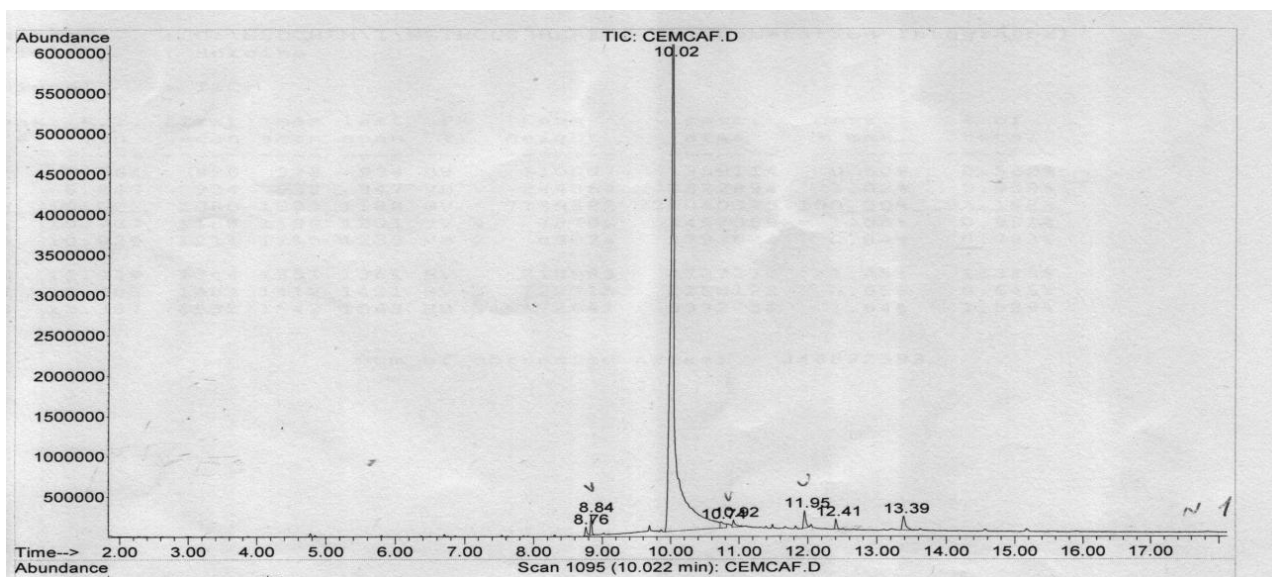


Рис. 1. Газо-жидкостная хроматограмма  $\text{CO}_2$  – экстракта семян сафлоры казахстанского вида «Ак май»

Газо-жидкостная хроматограмма  $\text{CO}_2$  – экстракта семян сафлоры казахстанского вида «Ак май», масс-спектр имеет время удерживания 10.02 минут. В результатах анализа масс-спектра, наличие пика при 10.02 минуте указывает, что содержание линолевой кислоты составляет 93,188%.

На хроматограммах обнаруживаются пики со временами удерживания (в минутах), каждый пик соответствует одному веществу. Полученный масс-спектр, сравнивали со спектрами стандартных образцов. Результаты ГЖХ экстрактов приведены на рисунках [3, 4, 5].

С целью определения количества компонентов семян сафлоры казахстанского вида «Ак май» применен метод газовой хроматографии.

Газо-жидкостная хроматограмма масла казахстанского вида семян сафлоры «Акмай» указывает, что в хроматограмме обнаружены 9 жирных кислот ( $\text{C}_{14:0}$ ;  $\text{C}_{15:0}$ ;  $\text{C}_{16:0}$ ;  $\text{C}_{18:0}$ ;  $\text{C}_{18:1}$ ;  $\text{C}_{18:2}$ ;  $\text{C}_{18:3}$ ;  $\text{C}_{20:0}$ ;  $\text{C}_{20:1}$ ).

В результате анализа  $\text{CO}_2$  – экстракта семян сафлоры, методом газо-жидкостной хроматограммы в масс-спектре обнаружена время удерживания 10,02 мин. наличие этого пика указывает, что содержание линолевой кислоты составляет 93, 188% [6].

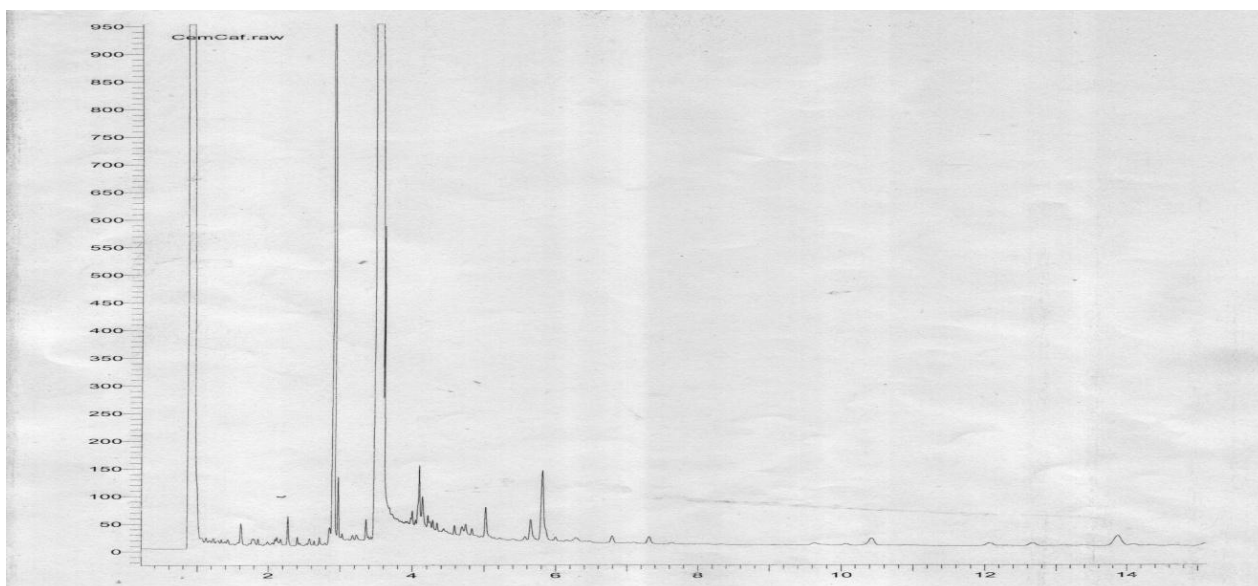


Рис. 2. Хроматограмма  $\text{CO}_2$  – экстракта семян сафлоры, полученная на газовом хроматографе с детектором пламенной ионизации (ГХ/ПИД)

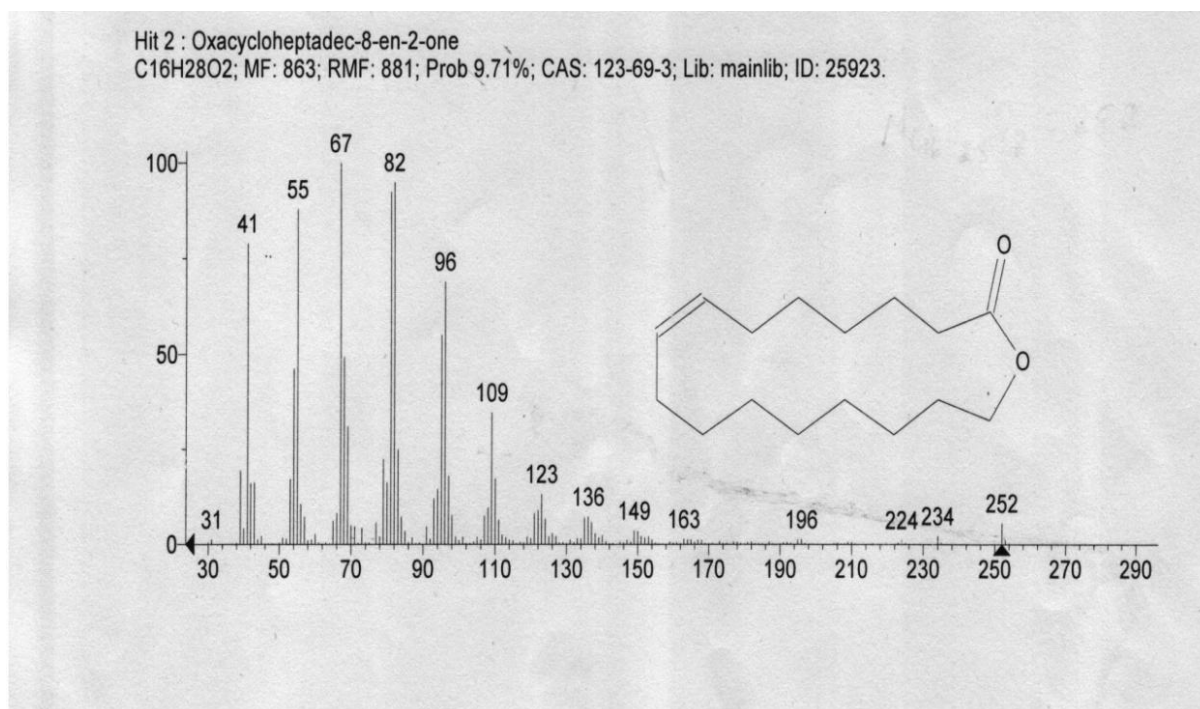


Рис. 3. Газо-жидкостная хроматография с применением масс-спектрометрии, оксациклогептадек -8-ен-2-она

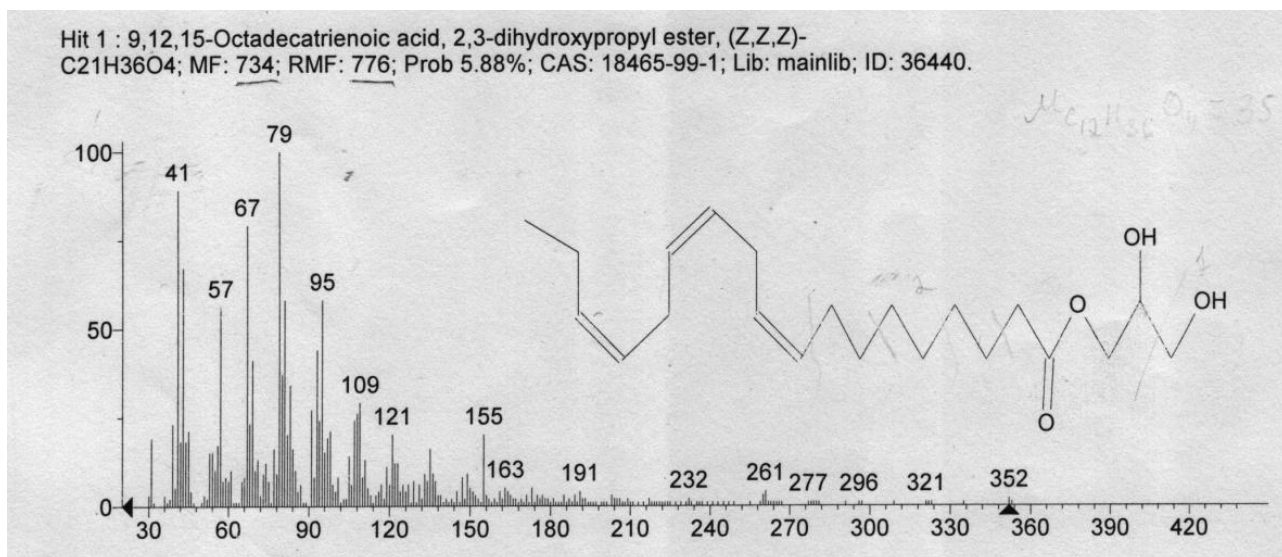


Рис. 4. Газо-жидкостная хроматография с применением масс-спектрометрии 3,2 диокси пропиловый эфир 9,12,15-октадекатриеновой кислоты

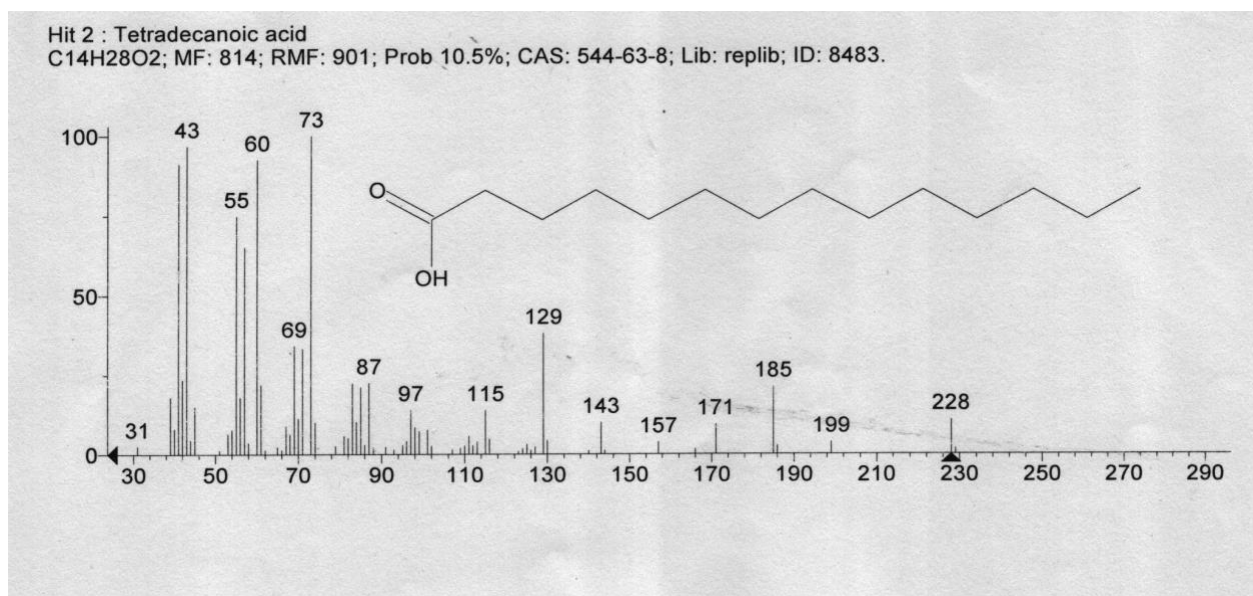


Рис. 5. Газо-жидкостная хроматография с применением масс-спектрометрии 2,3- диокси пропиловый эфир 9,12-октадекадиеновой кислоты (Z,Z).

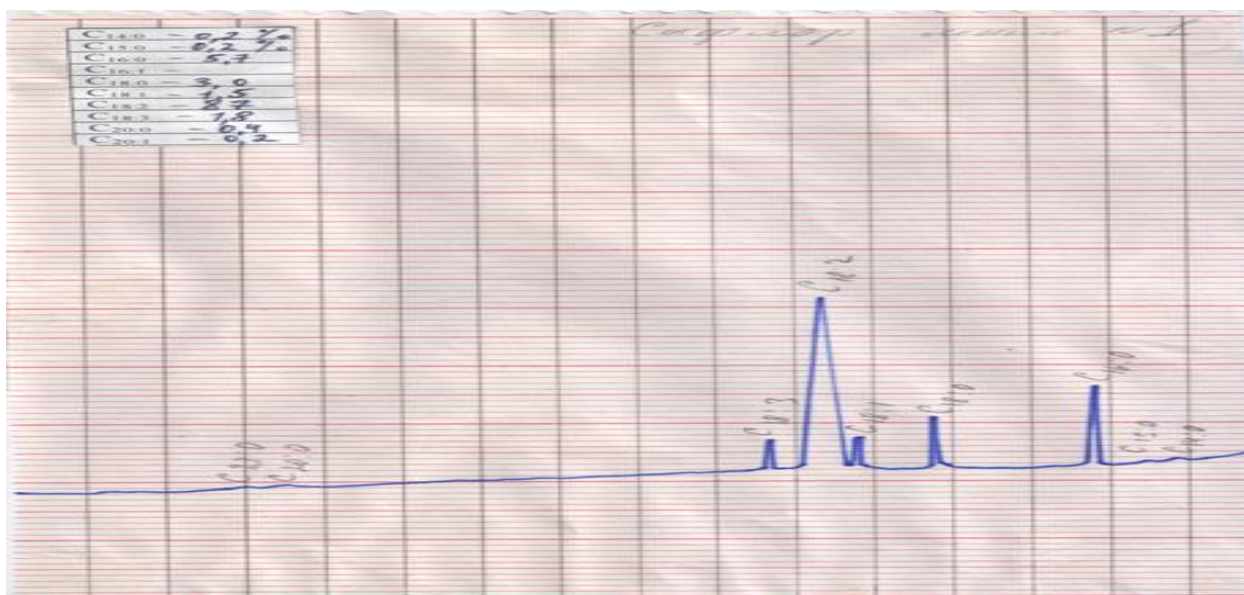


Рис. 6. Газо-жидкостная хроматография с применением масс-спектрометрии

### Выводы

1. Варьируя технологическими параметрами (подбор экстрагента, время экстракции, соотношение сырье-экстрагент, температура, повторность экстракции) получены светло-желтые маслянистые экстракты.
2. На лабораторном экстракторе  $\text{CO}_2$  при давлении 60 атм. и  $22^\circ\text{C}$  получен светло – желтый экстракт.
3. В результатах анализа маслянистого экстракта полученного из семян сафлоры казахстанского вида «Ак май», в масс-спектре, наличие пика при 10.02 минуте указывает, что содержание линолевой кислоты составляет 93,188%.
4. Впервые применяя докритическую  $\text{CO}_2$  – экстракцию, проведены работы по выделению биологически активного комплекса из семян сафлоры казахстанского вида «Ак май».
5. Исследованы  $\text{CO}_2$  – экстракты семян сафлоры казахстанского вида «Ак май» методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным и масс-спектрометрическим детекторами, где обнаружены жирные кислоты, спирты и эфиры.

### Литература

1. Медеубаев Р.М, Конырбеков М. «Максары» 2010 г 78 ст
2. Государственная Фармакопея СССР т.XI. Часть 1
3. Хамченко Л. Н, Шавло В.Ф Влияние географических зон выращивания горчицы на содержание жирного и эфирного масла в семенах. // Бюллетень НТИ по масличным культурам ВНИИМК,- 1975.- вып. 3,- с.26
4. В.Л. Кретович «Биохимия растений» М: «Высшая школа».-1980 – г
5. Гринкевич Н. И., Сафронович Л.Н., «Химический анализ лекарственных растений» М.1983 г.
6. Adams P. Determination of aminoacid profiles biological samples by gaz chromatography // J. Chromatography. – 1974 .- P. 188-212.

# **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ ДІЇ ТА АНТИМЕТАСТАЗНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ КОМБІНАЦІЙ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ МЕЛАНОМИ В-16**

Хавич О.О.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

На сучасному етапі розвитку медичної науки хіміотерапія пухлин володіє великою кількістю препаратів, що належать до різних хімічних груп та мають різний механізм дії. Не дивлячись на значні досягнення терапії ряду пухлин, успіхи при хіміотерапії меланому залишаються незначними, про що свідчать досить низькі показники виживання – медіана тривалості життя хворих на етапі дисемінації коливається від 6 до 9 місяців, 5-річне виживання – менше 5 % [5, 9]. Тому пошук препаратів, здатних розширити арсенал хіміотерапії та підвищити ефективність лікування меланому, залишається актуальним. Увагу привернув циклофосфан та його вплив на ріст та метастазування меланому В-16 [1]. Тому, метою наших досліджень було вивчення протипухлинної активності комбінації до складу якої входить циклофосфамід (референтна комбінація) та комбінації з заміною циклофосфаміду на хлофіден.

В якості референтної комбінації протипухлинних засобів була вибрана комбінація до складу якої входили доксорубіцин, 40,0 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин, 40,0 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамід, 400,0 мг/м<sup>2</sup> (наказ МОЗ України № 247 від 29.04.11 «Стандарти лікування онкологічних хворих») з подальшою можливістю заміни одного з інгредієнтів, а саме циклофосфаміду на новий лікарський засіб хлофіден (феніл-о-хлорфенілфосфорнокисла сіль ди(2-хлоретил)аміну), створений в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Обидва препарати належать до групи фосфорильованих хлоретиламінів з близькими параметрами гострої токсичності та протипухлинної дії [13]. Однак, хлофіден має ряд суттєвих переваг перед циклофосфамідом, в основі яких лежать різниці в метаболізмі препаратів. А саме, циклофосфамід має високу кумуляцію токсичної дії, обумовлену його метаболітом акролеїном, який призводить до облісіння (алопеції), вираженої гепато- та нефротоксичності. Хлофіден позбавлений цих побічних ефектів. Індекс зворотності токсичної дії у хлофідену у 7,9 разів вищий, ніж у циклофосфаміду [14].

За протипухлинною дією хлофіден близький до циклофосфаміду, але на окремих моделях пухлинного росту у хлофідену ця дія вища, ніж у циклофосфаміду (саркома 45, лімфосаркома Пліса, карцинома РС) [17].

Молекула хлофідену ліпофільна, що обумовлює здатність препарату проходити через гематоенцефалічний бар'єр та гальмувати ріст пухлин головного мозку тварин, збільшувати тривалість життя, гальмувати ріст ксенографтів пухлин головного мозку людини в підкапсульному тесті. Циклофосфамід при пухлинах головного мозку в експерименті не активний [17].

Відмічені переваги хлофідену підкреслюють доцільність заміни в комбінації «циклофосфамід–цисплатин–доксорубіцин» циклофосфаміду на хлофіден,

що може призвести до зниження токсичності комбінації при високій ефективності щодо злоякісних пухлин і знайти застосування в онкологічній практиці.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження були проведені на моделі меланому В-16. Штам меланому В-16 отриманий з банку штамів ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». В дослідженні були використані статевозрілі самці мишей лінії C<sub>57</sub>Bl/6, які були отримані з ПП «Біомодельсервіс». В кімнаті для утримання тварин підтримувались наступні умови: температура – (20-24)°С, вологість – (30-70)%, цикл освітлення – 12 год світло/12 год темрява. Всім мишам згодовувався *ad libitum* стандартний раціон кормів для лабораторних тварин, що постачаються фірмою «Phoenix» («Фенікс»), Україна. За 24 год до трансплантації пухлин миші були зважені і розподілені по групах. Маса експериментальних тварин складала (21,0±2,0) г. Тварини знаходились на звичайному харчовому раціоні [6]. Метод евтаназії – передозований ефірний наркоз [11].

Пухлина переживалася підшкірно пухлинною суспензією мишам C<sub>57</sub>Bl/6; лікування починалось через 48 годин після трансплантації. Параметром прояву протипухлинної активності слугував відсоток гальмування росту пухлини (як за об'ємом так і за масою пухлин). Мінімальний критерій активності – відсоток гальмування росту пухлини більше 50 % [4, 12].

Протипухлинну активність в динаміці оцінювали за відсотком гальмування росту пухлин за об'ємом:  $T\% = (o_k - o_d) / o_k \times 100\%$  ( $T\%$  – відсоток гальмування росту пухлин за об'ємом;  $o_k$  – середній об'єм пухлин у контрольній групі (мм<sup>3</sup>);  $o_d$  – середній об'єм пухлин у дослідній групі (мм<sup>3</sup>). Об'єм пухлин визначався за формулою:  $V = \pi/6 \times f(a \times b)^{3/2}$  ( $V$  – об'єм пухлин;  $f$  – коефіцієнт перерахунку (для самців він становить  $1,69 \pm 0,03$ );  $a$  – довжина пухлини;  $b$  – ширина пухлини) [4, 12, 16]. Протипухлинну активність оцінювали також і за відсотком зміни маси пухлин в дослідній та контрольній групі тварин:  $T\% = (m_k - m_d) / m_k \times 100\%$  ( $T\%$  – відсоток гальмування росту пухлини за масою;  $m_k$  – середня маса пухлин в контролі (г);  $m_d$  – середня маса пухлини в досліді (г) [4, 12].

Моделювання процесів метастазування (утворення метастазів меланому В-16 у легенях мишей C<sub>57</sub>Bl/6) проведене шляхом трансплантації меланому В-16 субплантарно, кожна тварина отримала  $5 \times 10^5$  клітин в 0,1 мл середовища Хенкса. На 21 добу лапу ампутували з формуванням кукси. Кількість метастазів у легенях визначали візуально. Розмір кожного метастазу визначали шляхом візуального порівняння його діаметра з міліметровою шкалою. Об'єм метастазів розраховували, виходячи з припущення їхньої кулястості, по формулі об'єму кулі:  $V = 0,52 \times D^3$  ( $V$  – об'єм метастазу;  $D$  – діаметр метастазу) [3, 8]. Одержані результати обробляли з використанням *t*-критерію достовірності Стюдента [10].

**Результати та їх обговорення.** Меланома шкіри належить до малочутливих злоякісних пухлин, що здатна до швидкого гематогенного метастазування, а у 30,0 % хворих захворювання носить дисемінований характер. Однією з особливостей меланому є її резистентність до широкого спектру агентів, що здатні пошкоджувати ДНК. Ця особливість забезпечується саме меланіном, що проявляє значні антиоксидантні властивості. На даному етапі розвитку онколо-



гічної науки іде активна розробка та дослідження протипухлинної дії комбінацій хіміотерапевтичних засобів [2, 5, 7].

Метою наших досліджень, було вивчення впливу комбінації «доксорубіцин + цисплатин + циклофосфамід» та комбінації, до складу якої замість циклофосфаміду входить хлофіден, на ріст меланоми В16 (табл. 1 та 2).

Таблиця 1

**Динаміка протипухлинної дії досліджуваних комбінацій на меланомі В-16**

Досліджувані групи	Строки після трансплантації	
	7 день	14 день
	Об'єм пухлин, мм <sup>3</sup> , гальмування росту пухлин, %	Об'єм пухлин, мм <sup>3</sup> , гальмування росту пухлин, %
Комбінація: доксорубіцин – 3,0 мг/кг цисплатин – 3,0 мг/кг циклофосфамід – 30,0 мг/кг	139,38 ± 10,66* 78,29	569,13 ± 59,85* 85,79
Комбінація: доксорубіцин – 3,0 мг/кг цисплатин – 3,0 мг/кг хлофіден – 30,0 мг/кг	90,38 ± 12,10* 85,92	291,50 ± 22,48* 92,72
Контроль	642,05 ± 61,52	4004,0 ± 313,5

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою тварин.

Тварини лінії C<sub>57</sub>Bl/6, яким була трансплантована меланома В16, були розподілені на 2 дослідні групи – (n=8) та контрольну групу (тварини-носії В16, яким введення досліджуваних препаратів не проводили, n=21). Протипухлинну дію виражали у відсотках гальмування росту пухлин за об'ємом (вимірювання проводили на 7 та 14 день після трансплантації пухлин, табл. 1) та у відсотках гальмування росту пухлин за масою (на 15 день після трансплантації В16, табл. 2). В дослідженні були використані наступні дози препаратів (перерахунок був проведений з урахуванням коефіцієнту зворотної екстраполяції): доксорубіцин – 3,0 мг/кг; цисплатин – 3,0 мг/кг; циклофосфамід – 30,0 мг/кг; хлофіден – 30,0 мг/кг [15].

Досліджувані препарати вводились через 48 годин після трансплантації меланоми В16, внутрішньочеревно, з урахуванням 1-годинної перерви між введеннями.

Базовою комбінацією в цьому експериментальному дослідженні слугувала комбінація, до складу якої входили доксорубіцин 3,0 мг/кг + цисплатин 3,0 мг/кг + циклофосфамід 30,0 мг/кг. На (14-15) день після трансплантації В16 відсоток гальмування росту пухлин як за об'ємом, так і за масою становив більше 83,0 % в порівнянні з контрольною групою тварин (мінімальний критерій значущості для даного штаму експериментальних пухлин становить більше 50,0 %).

**Протипухлинна дія досліджуваних комбінацій на меланомі В-16  
(за масою пухлин)**

Досліджувані групи	Маса пухлин, г, гальмування росту пухлин, %
Комбінація: доксорубіцин – 3,0 мг/кг цисплатин – 3,0 мг/кг циклофосфамід – 30,0 мг/кг	$0,56 \pm 0,12^*$ 83,23
Комбінація: доксорубіцин – 3,0 мг/кг цисплатин – 3,0 мг/кг хлофіден – 30,0 мг/кг	$0,39 \pm 0,09^*$ 88,32
Контроль	$3,34 \pm 0,21$

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою тварин.

Заміна циклофосфаміду на хлофіден у комбінації «доксорубіцин + цисплатин + циклофосфамід» підвищувала її протипухлинну дію. Так, на 14 день після трансплантації меланоми В16 відсоток гальмування росту пухлин за об'ємом становив більше 92,0 %; на 15 день після трансплантації меланоми В16 відсоток гальмування росту пухлин за масою становив більше 88,0 % в порівнянні з контрольною групою тварин.

Проведені дослідження щодо можливостей комбінацій, що вивчались, гальмувати ріст меланоми В16 означили наступний етап наших досліджень, а саме, дослідження впливу комбінації «доксорубіцин + цисплатин + циклофосфамід» та комбінації, до складу якої замість циклофосфаміду входить хлофіден (доксорубіцин + цисплатин + хлофіден) на процеси метастазування меланоми В16 (табл. 3).

Дослідні тварини були розподілені на 2 дослідні групи – ( $n=7$ ) та контрольну групу ( $n=12$ ). Досліджувані комбінації вводились через 24 години після проведення ампутації кінцівки, внутрішньочеревно, з урахуванням 1-годинної перерви між введеннями. Через тиждень після проведеного лікування проводився підрахунок кількості метастазів та обчислювався об'єм метастазів в легенях, а також визначалась здатність досліджуваних комбінацій гальмувати процеси метастазування.

При проведенні аналізу отриманих даних видно, що під впливом досліджуваних комбінацій відбувалося гальмування розвитку метастазів меланоми В16 в легенях експериментальних тварин за кількістю метастазів (відсоток гальмування метастазування за кількістю утворених метастазів в легенях для комбінації, до складу якої входить циклофосфамід, становив 84,40% а для комбінації з хлофіденом – 89,60% в порівнянні з контролем).



**Вивчення антиметастазної активності досліджуваних  
комбінацій на меланомі В16**

Досліджувані групи	Досліджувані показники	
	Кількість метастазів, гальмування метастазування, %	Об'єм метастазів, мм <sup>3</sup> , гальмування метастазування, %
Комбінація: доксوروبіцин – 3,0 мг/кг цисплатин – 3,0 мг/кг циклофосфамід – 30,0 мг/кг	0,429 ± 0,278* 84,40	0,010 ± 0,009* 99,59
Комбінація: доксوروبіцин – 3,0 мг/кг цисплатин – 3,0 мг/кг хлофіден – 30,0 мг/кг	0,286 ± 0,173* 89,60	0,016 ± 0,015* 99,34
Контроль	2,750 ± 0,227	2,436 ± 0,489

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою тварин.

Також, після введення досліджуваних комбінацій відбувалося гальмування розвитку процесів метастазування меланоми В16 в легені експериментальних тварин і за об'ємом метастазів (відсоток гальмування метастазування за об'ємом утворених метастазів в легенях для досліджуваних комбінацій становив більше 99,00 %) (табл. 3).

### Висновки

1. Проведені експериментальні дослідження протипухлинної дії комбінацій, що вивчались, показали, що комбінації до складу яких входять циклофосфамід та хлофіден проявляли значну протипухлинну активність на моделі меланоми (відсоток гальмування росту пухлин становив більше 83,0 % в порівнянні з контролем).

2. Дослідження антиметастазної дії комбінацій, що вивчались, показало, що комбінації до складу яких входили циклофосфамід та хлофіден здатні впливати на процеси метастазування меланоми В16 в легені дослідних тварин і проявляють значний антиметастазний ефект як за кількістю так і за об'ємом утворених метастазів.

### Література

- Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Потенцированный циклофосфан: экспериментальное исследование действия на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2003. – №1. – С. 16-19.
- Акимов М.А., Гершанович М.Л. Современное состояние химио- и гормонотерапии диссеминированной меланомы кожи // Вопр. онкол. – 1999. – Т. 45.-№4.-С. 341-349

3. Балицкий К. П., Воронцова А. Л., Липняк И. А. и др. Метастазирование опухолей: Патогенетические аспекты. – Киев: Наук. думка, 1991. – 200 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – Київ –2001.- 527 с.
5. Закурдяева И. Г., Цыб А. Ф. Диссеминированная меланома кожи (обзор литературы) // Сиб. онкол. ж. – 2011. – Т. 43, № 1. – С. 70-76.
6. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте.– К.: Вища школа, 1983. – С. 267-268.
7. Кудрявцев Д. В., Кудрявцева Г. Т., Мардынский Ю. С. Адьювантная химиотерапия как компонент комплексного лечения больных меланомой кожи//Вопр. онкол.– 2008. – Т. 54, № 2 – С. 170-177.
8. Кудрявцев Ю. І. Інтерферон і фактор некрозу пухлин як модифікатори метастазування злоякісних новоутворень: дис. ... докт. біол. наук. – Київ, 1999. – 467 с.
9. Носов Д.А., Гарин А.М. Возможности химиотерапии диссеминированной меланомы // РМЖ – 2001. – №22. – С. 1009-1013.
10. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.:ГЭОЕФР-Медиа, 2012. – 384 с.
11. Эвтаназия экспериментальных животных: Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. – М.: Медицина, 1985. – 13 с.
12. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
13. Шарыкина Н. И., Кузьменко И. И., Бухтиарова Т. А. Новый противоопухолевый препарат Хлофиден // Тр. V Всерос. нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 536-537.
14. Шарыкина Н. И., Кузьменко И. И., Овруцкий В. М. и др. Разработка и внедрение нового противоопухолевого препарата Хлофиден и ТАЦ с противоопухолевым действием // Матер. V Нац. з'їзду фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». – Харків: УкрФА, 1999. – С. 735-736.
15. Шумейко В. М., Шарикіна Н. І., Хавич О. О., Шумейко М. В. Застосування методів швидкої екстраполяції у фармакологічних дослідженнях // Фарм. та лік. токс. – 2009. – № 4. – С. 39-41.
16. P. Feldman J., Goldwasser R., Mark S., Schwartz J., Orion I. A mathematical model for tumor volume evaluation using two-dimensions //JAQM – 2009. – V. 4, № 4. – P. 455-462.
17. Sharikina N.I., Kudryavtseva I.G., Kuzmenko I.I. et al. Treatment of braintumours with Chlofiden // 21st ESMO Congress. – Vienna (Austria). – 1996. – № 1-5. – Abstr. 634.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА**

Хачатрян Л.Х., Манукян А.

Ереванский Государственный Медицинский Университет  
(кафедра терапии № 3), Армения

Дисбактериоз – качественное изменение бактериальной микрофлоры организма, главным образом его кишечника. Дисбактериоз кишечника возникает в результате нарушения равновесия кишечной микрофлоры из-за различных причин: применение антибактериальных средств, неправильное питание, нарушение функции иммунитета. В результате нарушения конкурентных взаимоотношений нормальной микрофлоры органа их место зачастую занимают патогенные микроорганизмы (1). Согласно современным представлениям лечение дисбактериоза должно включать в себя устранение избыточного обсеменения тонкой кишки и восстановление нормальной микрофлоры толстой кишки (2). Несмотря на множество препаратов, применяемых в настоящее время для лечения дисбактериоза кишечника, проблема дисбактериоза до сегодняшнего дня является спорной и вызывает множественные дискуссии, посвященные вопросам подходов к его лечению и выбора препаратов наиболее эффективных при их использовании. Капсула энтерола содержит жизнеспособные заморожено-высушенные *Saccharomyces boulardii* – непатогенные дрожжи, полученные G.Boulard из кожуры плодов тропических растений лихе и мангуста. Попадая в желудок, лиофилизированные клетки *Saccharomyces boulardii* оживают, постепенно заселяют все отделы пищеварительной системы без образования местных очагов размножения и благодаря устойчивости к желудочному, кишечному и панкреатическому секретам не перевариваются. Высокая концентрация быстро достигается в толстой кишке, поддерживается в течение одних суток, проявляя антагонизм к ряду патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, подавляя их развитие, повышая местную иммунную защиту вследствие увеличения продукции IgA и других иммуноглобулинов, выводится из кишечника через 2-5 дней после прекращения приема. Препарат обладает прямым микробным антагонистическим действием, угнетая рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и грибов; антитоксическим действием за счет выработки протеаз, которые расщепляют токсины и блокируют рецепторы энтероцитов, с которыми связывается токсин, усиливает неспецифическую иммунную защиту, оказывает антисекреторное, ферментативное и трофическое действие на слизистую оболочку желудка (3). В отличие от бактериальных пробиотиков *Saccharomyces boulardii* обладает устойчивостью к антибиотикам, сульфаниламидам и другим противомикробным агентам, что дает возможность одновременного применения энтерола с антибиотиками для защиты нормального биоценоза кишечного тракта. Целью настоящего исследования явилось изучение использования энтерола при лечении больных с дисбактериозом ки-

шечника, вызванного различными штаммами патогенных и условно-патогенных бактерий. Обследование проводилось в терапевтическом отделении и бактериологической лаборатории М. Ц. «Канакер-Зейтун» и Диагностическом Центре «ДИАГЕН ПЛЮС» г. Еревана. Под нашим наблюдением находились 70 больных с дисбактериозом кишечника, вызванным следующими группами микроорганизмов и грибов в течение 2009-2011 годов: *Staphilococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella* spp., *Candida krusei*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Arizona*, *Streptococcus haemolyticus*, *Coli bacterius haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Providencia*, *Enterococcus faecalis*, *Erwinia herbicola*. Среди 70 обследованных больных было 28 мужчин и 42 женщины в возрасте от 12 до 68 лет. Исследуемые больные были разделены на 3 группы: 1-ая группа – больные у которых энтерол назначался одновременно с антибиотикотерапией. Во 2-ой группе проводилась первичная монотерапия энтеролом. В 3-ей группе больных энтерол назначался после проведения антибиотикотерапии и лечения другими пробиотиками. 1-ая группа больных (у которых энтерол назначался одновременно с антибиотикотерапией) состояла из 25 человек. 2-ая группа больных (у которых проводилась монотерапия энтеролом) состояла из 21 человека. В 3-ую группу больных (энтерол назначался после проведения антибиотикотерапии и лечения другими пробиотиками) были включены 23 человека. Согласно полученным данным дисбактериоз кишечника был вызван: *Staphilococcus aureus* – 14,28% случаев (10 больных), *Clostridium difficile* – 7,1% случаев (5 больных), *Klebsiella* spp. – 10% случаев (7 больных), *Candida krusei* – 12,8% случаев (9 больных), *Proteus mirabilis* – 14,28% случаев (10 больных), *Enterobacter* spp. – 8,5% случаев (6 больных), *Arizona* – 1,4% случаев (1 больной), *Streptococcus haemolyticus* – 5,7% случаев (4 больных), *Coli bacterius haemolyticus* – 11,4% случаев (8 больных), *Streptococcus viridans* – 4,2% случаев (3 больных), *Providencia* – 1,4% случаев (1 больной), *Enterococcus faecalis* – 7,1% случаев (5 больных), *Erwinia herbicola* – 1,4% случаев (1 больной). При этом у всех больных имело место нарушение нормальной микрофлоры кишечника со значительным понижением уровня бифидум-, лакто- и колибактерий, вплоть до полного отсутствия того или иного вида микроорганизмов в посевах содержимого толстого кишечника. Исследование показало, что в 1-ой группе больных, у которых энтерол назначался одновременно с антибиотикотерапией, уже на 2-3-ий день лечения отмечалось выраженное уменьшение диареи, частота дефекаций уменьшалась до 1-3 раз в сутки, ослабление спастических болей в кишечнике и метеоризма. На 5-6-ой день лечения отмечалось полное восстановление стула, нормализация частоты дефекаций, исчезновение метеоризма и болей в области кишечника. Во 2-ой группе больных, с проводимой монотерапией энтеролом, уменьшение диареи наблюдалось на 5-ый день от начала лечения, а после 1-ой недели частота дефекаций сокращалась до 1-3 раз в сутки. Уменьшение метеоризма и спастических болей в области кишечника наблюдались на 5-6-ой день проводимой терапии. Нормализация самочувствия больных, восстановление частоты дефекаций и исчезновение метеоризма и болей в области кишечника наблюдались на 10-12-ый день от начала приема энтерола. В 3-ей группе больных, у которых после антибио-

тикотерапии и лечения другими пробиотиками сохранялись частые дефекации, метеоризм, боли и неприятные ощущения в области кишечника, на 3-ий день после назначения энтерола наблюдалось улучшение самочувствия, уменьшение жалоб и восстановление частоты дефекаций, а на 6-7-ой день от начала лечения полное исчезновение жалоб и нормализация состояния больных. Т.о. использование энтерола при лечении больных дисбактериозом кишечника приводит к быстрому угнетению роста патогенных и условно- патогенных микроорганизмов, восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, исчезновению диареи, спастических болей и метеоризма, нормализации самочувствия и работоспособности больных. Контрольное бактериологическое исследование кала во всех группах больных показало значительное восстановление нормальной микрофлоры кишечника ( бифидобактерий, лактобактерий, колибактерий ) уже в конце 2-ой недели приема энтерола и практически полное восстановление нормальной микрофлоры кишечника после 1-ого месяца применения энтерола. Препарат высоко эффективен при сочетании с антибиотиками, что резко повышает возможность его назначения и эффективность применения при лечении дисбактериоза, вызванного различными штаммами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

#### Литература

1. Василенко В.В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Том X, №6, 2000г.
2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции //Consilium medicum// Приложение. Гастроэнтерология. – №2 – 2006 – с. 4-18.
3. Вышковский Г.Л. Главный редактор; Машковский М.Д., акд . РАМИ. Председатель научно-редакционного совета.

# **ВПЛИВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ГРАНАТОВОГО ДЕРЕВА (*PUNICA GRANATUM L.*) НА ГРАМНЕГАТИВНІ БАКТЕРІЇ**

Черпак О.М., Брицька В.С., Черпак М.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів

Актуальною і своєчасною проблемою сучасної медицини є пошук та дослідження лікарської рослинної сировини (ЛРС), що володіє протимікробною активністю з метою створення нових фітопрепаратів. До біологічно-активних сполук, що зумовлюють протимікробну дію відносяться окиснювані феноли, а саме, таніди (7). За даними літератури перспективною танідовмісною рослинною сировиною є листя, кора і оплодень плоду гранатового дерева (*Punica granatum L.*), які виявляють противірусну, антибактеріальну, проти паразитарну і в'язучу дію (5). Метою роботи було встановлення залежності протимікробної активності відварів з надземних органів (листя, кори і оплодня плоду) гранатового дерева відносно грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*) від кількісного вмісту в них суми окиснюваних фенолів. Порівняння протимікробної дії відварів проводили на референтному протимікробному лікарському засобі ципрофлоксацині з фармакотерапевтичної групи монофторхінолонів, оскільки за широтою застосування в клінічній практиці перші монофторхінолони, і сьогодні, займають лідируючі позиції, особливо пefлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, гатифлоксацин. Вони характеризуються високим клінічним ефектом та випускаються у двох лікарських формах – пероральній та для внутрішньовенного введення.

Матеріали та методи. Відвари одержували із висушеної і подрібненої ЛРС, методом мацерації (співвідношення сировина-вода очищена 1:10). (1) Кількісне визначення суми окиснюваних фенолів як ЛРС, так і у відварах надземних органів гранатового дерева проводили титриметричним методом (1). Для стандартизації відварів гранатового дерева нами використано методики ДФУ та ГФ XI (1,2,3) за наступними показниками: опис, сухий залишок, відносна густина, ідентифікація, кількісне визначення суми окиснюваних фенолів. Дію на мікроорганізми вивчали у нерозведених відварів та розведених водою у співвідношенні 1:4, 1:8 та 1:16. Випробовування протимікробної дії проводили на музейних штаммах грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 методом дифузії в агар (4,6). На пластинку м'ясо-пептонного агара (МПА) засівали тест-культури мікроорганізмів, підсушували в термостаті (температура 37 °C до 40 хв). В попередньо приготовлені лунки діаметром 7 мм вносили розраховану кількість досліджуваних зразків (в об'ємі 30 мкл). Порівняння протимікробної дії відварів проводили на референтному препараті ципрофлоксацин в дозі 25 мкг (доза ципрофлоксацина розрахована для співставлення з дозою сухого залишка досліджуваних зразків відварів). Чашки інкубували при

температурі 37 °С 24 ч, після чого за допомогою спеціальної лінійки оцінювали діаметр зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунок.

Бактерицидні концентрації відварів вивчали методом серійних розведень в агарі. За допомогою штама-реплікатора на кожну чашку висівали штами досліджуваних мікроорганізмів, стандартизовані за стандартом мутності (Mc Farland) до  $10^8$  К.У.О./мл. Через 24 год інкубації при 37 °С враховували наявність росту і проводили підрахунок колоній, що вирости.

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні ЛРС на вміст суми окиснюваних фенолів встановили їх локалізацію у всіх надземних частинах рослини. Вміст суми окиснюваних фенолів у різних органах рослини неоднаковий: максимальний – у оплодню плоду –  $24,73 \pm 0,21\%$ ; менший – у кори пагонів  $19,68 \pm 0,20\%$  та листках  $12,43 \pm 0,50\%$ . Показники якості відварів листя, кори пагонів та оплодню плоду гранатового дерева представлено у табл. 1 – 3.

Таблиця 1

### Показники якості відвару листя гранатового дерева

Найменування показника	Показники
Опис	Прозорий розчин світло-жовтого кольору
Сухий залишок, %	0,350
Відносна густина, г/см <sup>3</sup>	1,009
Ідентифікація (таніди): - з 1% р-ном желатина  - з 1% р-ном хініну гідрохлориду - з 1% р-ном залізо-амонійного галуноу  - з 10 % р-ном свинцю ацетату у середовищі ацетатної кислоти	Помутніння, що зникає при додаванні надлишку розчину желатина Аморфний осад Темно-синє забарвлення (гідролізовані таніди) Біла муть (конденсовані таніди)
Кількісне визначення: - вміст суми окиснюваних фенолів у відварі, в % - вміст суми окиснюваних фенолів у відварі (в перерахунку на сухий залишок), в %	0,053  15,20

Виходячи з даних таблиць 1-3, стандартизація відварів гранатового дерева свідчить про наявність у відварах як гідролізованих, так і в меншій мірі конденсованих танідів. Максимальна кількість суми окиснюваних фенолів міститься у відварі оплодню плоду – 28,95 % (в перерахунку на сухий залишок), менша їх кількість міститься у відварі кори пагонів – 21,48 % (в перерахунку на сухий залишок) та відварі листя – 15,20 % (в перерахунку на сухий залишок).

Таблиця 2

**Показники якості відвару кори пагонів гранатового дерева**

Найменування показника	Показники
Опис	Прозорий розчин світло-жовтого кольору
Сухий залишок, %	0,420
Відносна густина, г/см <sup>3</sup>	1,011
Ідентифікація (таніди): - з 1% р-ном желатина  -з 1% р-ном хініну гідрохлориду -з 1% р-ном залізо-амонійного галуна -з 10% р-ном свинцю ацетату у середовищі ацетатної кислоти	Помутніння, що зникає при додаванні надлишку розчину желатина Аморфний осад Темно-синє забарвлення (гідролізовані таніди) Біла муть (конденсовані таніди)
Кількісне визначення: - вміст суми окиснюваних фенолів у відварі, в % - вміст суми окиснюваних фенолів у відварі (в перерахунку на сухий залишок), в %	0,092  21,48

Таблиця 3

**Показники якості відвару оплодню плоду гранатового дерева**

Найменування показника	Показники
Опис	Прозорий розчин жовтого кольору
Сухий залишок, %	0,455
Відносна густина, г/см <sup>3</sup>	1,014
Ідентифікація (таніди): -з 1% р-ном желатина  -з 1% р-ном хініну гідрохлориду -з 1% р-ном залізо-амонійного галуна -з 10% р-ном свинцю ацетату в середовищі ацетатної кислоти	Помутніння, що зникає при додаванні надлишку розчину желатина Аморфний осад Темно-синє забарвлення (гідролізовані таніди) Біла муть (конденсовані таніди)
Кількісне визначення: - вміст суми окиснюваних фенолів у відварі, в % - вміст суми окиснюваних фенолів у відварі (в перерахунку на сухий залишок), в %	0,132  28,95

Результати визначення протимікробної активності відварів надземних органів (листя, кори пагонів, оплодню плоду) гранатового дерева представлені у таблиці 4. Всі взірці відварів мають протимікробну дію щодо грамнегативних



бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, яка є найбільш вираженою у відвару оплодню плоду (105,0%), менш вираженою у відвару кори пагонів (100%) та у відвару листя (97,5%). За 100,0% прийнята дія референтного лікарського засобу ципрофлоксацину (доза 25 мкг). Розведення відварів у 4, 8 та 16 разів зменшувало протимікробну дію відвару оплодню плоду до бактерій *Pseudomonas aeruginosa* відповідно на 9,5%, 23,8% та 35,7% по відношенню до нерозведеного відвару. Розведення відварів у 4, 8 та 16 разів зменшувало протимікробну дію відвару кори пагонів до бактерій *Pseudomonas aeruginosa* відповідно на 17,5%, 30,0% та 42,5%. Розведення відварів у 4, 8 та 16 разів зменшувало протимікробну дію відвару листя до бактерій *Pseudomonas aeruginosa* відповідно на 10,2%, 23,1% та 33,3%.

Таблиця 4

**Результати визначення протимікробної активності гранатового  
дерева відносно грамнегативного музейного штаму  
*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027**

Об'єкти дослідження	Діаметр зон затримки росту, мм				
	Розведення відварів (нанесена кількість в перерахунку на сухий залишок)				Доза ципрофлоксацину
	Нерозведений (400 мкг)	1:4 (100 мкг)	1:8 (50 мкг)	1:16 (25 мкг)	25 мкг
Відвар листя	19,5	17,5	15,0	13,0	-
Відвар кори пагонів	20,0	16,5	14,0	11,5	-
Відвар оплодню плоду	21,0	19,0	16,0	13,5	-
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	20,0

**Висновки**

1. Грамнегативні бактерії *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 є чутливими до дії відварів надземних органів (листя, кори пагонів та оплодню плоду) гранатового дерева.
2. Відвари з надземних органів гранатового дерева мають виражену протимікробну активність, яка поступово зменшується від відвару оплодню плоду – до кори пагонів – і до листя., що корелює з вмістом у них суми окиснюваних фенолів.
3. Лікарська рослинна сировина гранатового дерева є перспективною для створення нових фітопрепаратів з протимікробною дією, у тому числі лікарських засобів вузького спектру дії.

### Література

1. Государственная Фармакопея СССР/МЗ СССР, XI изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид.- Х.:РІРЕГ, 2001.- 556 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. Доповнення 1.- Х.:РІРЕГ, 2004.- с.494.
4. Красильников А.П. Справочник по антисептике. – Минск:Вышшая школа,1995. – 367 с.
5. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР А.М. Гродзінського. – К.: Головна редакція української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана, 1990. – 543 с.
6. Фрич Н.І., Вівчарук Л.М., Мізюк Р.М., Куровець Л.М., Куцик Р.В. Вивчення протимікробної активності рослин родини вересові (Ericaceae Juss.) // Фармацевтичний журнал.-2005.-№2.
7. Черпак О.М., Брицкая В.С., Черпак М.О. Изучение противомикробного действия фитопрепаратов листьев клена обыкновенного – *Acer platanoides* L. // Материалы итоговой научной конференции сотрудников КГМУ, Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН, посвящ.78-летию Курского государственн.мед.универс. (7 февраля 2013) «Университетская наука: взгляд в будущее».- Курск 2013.-Т.П.

## ЗМІСТ

Частина I.....	3
ТЕЗИ .....	3
Bozhadze A. <sup>1</sup> , Mshvildadze V. <sup>3</sup> , Vachnadze V. <sup>2</sup> , Berashvili D. <sup>1</sup> , 3 Bakuridze A. <sup>1</sup> Cytotoxic activity of the total alkaloids obtained from <i>Chelidonium Majus</i> L. with diluent gas .....	3
Zardiashvili L., Jokhadze M., Kuchukhidze J., Sikharulidze I. Study the anti-ulcerogenic activities of the sum of <i>betula litwinowii</i> 's leaves flavonoids .....	5
Абдукаримов Х.Х. Электролитные нарушения у больных туберкулезом при лечении препаратами резервного ряда .....	6
Алдынгулов Д.К., Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н. Применение центрального анальгетика нефопам при хирургическом лечении рака желудка .....	8
Антелава Н.А., Окуджава М.В., Пачкория К.З., Гонгадзе М.В. Современные методы фармакотерапии артериальной гипертензии .....	10
Банная Н. И., Самура Б. А., Банный И. П. Поиск биологически активных соединений в ряду производных оксамидоэтановой кислоты .....	12
Березняков А.В. Влияние мази с сухим экстрактом солодки на синтез нуклеиновых кислот в грануляционной ткани раны кожи .....	13
Білай І.М., Яковлева О.С., Аксьонова І.І. Фармакоєкономічні аспекти використання гіполіпідемічних засобів рослинного походження .....	14
Білай І.М., Галушко А.Ю., Красько М.П. Гіпотригліцеридемічна активність препаратів рослинного походження .....	15
Бошкаева А.К. Прогнозирование биологической активности и реакционной способности производных бензопирана .....	16
Бречка Н.М., Бондаренко В.О. Вплив хондроїтину сульфату на рівень андрогенної насиченості щурів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози .....	18
Бречка Н.М., Малова Н.Г., Бондаренко В.О., Комарова І.В., Курилко Ю.С., Сиротенко Л.А., Стебліна О.В., Щербак О.В. Простатопротекторна дія «Біоглобіну-У» в умовах доброякісної гіперплазії передміхурової залози у щурів .....	19
Бутко Л.А., Бутко А.Ю., Семенова О.І. Сучасні проблеми фармакотерапії при порушеннях сну у хворих з нейроциркулярною дистонією .....	20

Владимиров О.Ю., Гарна С.В. Фармакологічні аспекти застосування добавки дієтичної «Капіллярол форте» .....	22
Владимирова І.М., Георгіянц В.А., Кравченко В.М. «Тиреофіт» як засіб профілактики захворювань щитоподібної залози .....	23
Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н., Тельгозин Е.Т. Бета-блокатор метопролол при анестезиологическом обеспечении онкохирургических операций .....	24
Гаврилюк Д.Я., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. Пошук протипухлинних агентів серед тіазолідинонів з піразоліновим та 2-оксоіндоліновим фрагментами .....	26
Галькевич І.Й. Визначення енантіомерів венлафаксину в сироватці методом капілярного електрофорезу .....	28
Геруш О.В., Леницька О.Б., Кошова О.Ю. Дослідження імуноотропної дії нового рослинного препарату капсул «Гепафісан».....	29
Гиоргобиони М., Бакуридзе А., Зурашвили Б., Путкарадзе Дж., Бакуридзе Л., Саникидзе Т. Современные радиозкологические проблемы и перспективы применения антиоксидантов минерального происхождения для укрепления здоровья населения .....	30
Гринь В.В. Метаболиты оксида азота при локальном ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок .....	31
Деримедвідь Л.В., Кривуша О.О. Доцільність використання антиоксиданту «Рексод» при цукровому діабеті.....	33
Дячков М.В., Александрова К.В., Шкода О.С. Дослідження протимікробної активності похідних 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів .....	35
Евглевский А.А., Коломиец В.М. Повышение эффективности антибиотиков путем их полимеризации. ....	36
Жемела О.Д., Березянкова А.І. Реакція тромбоцитів та лейкоцитів дорослих щурів на гіпоксію .....	38
Залюбовская О.И., Березнякова М.Е., Литвинова О.Н., Зленко В.В., Фомина Г.П., Карабут Л.В., Авидзба Ю.Н. Клинико-диагностическое значение анемического синдрома у пациентов с диабетической нефропатией .....	40
Звягинцева Т.В., Миронченко С.И. Особенности научно-исследовательской работы студентов на кафедре фармакологии и медицинской рецептуры Харьковского национального медицинского университета .....	42
Іванова Н.М., Деркач С.А., Коцар Е. В. Активність ліпосомального лінкоміцину стосовно <i>Staphylococcus aureus</i> .....	43

Івахненко О.Л., Стрілець О.П., Стрельников Л.С., Кустова С.П. Вивчення мікробіологічної чистоти м'якої лікарської форми з катіазином.....	44
Каденова М.К, Кунанбаева Г.С., Бевз Н.Ю. Разработка методики получения и стандартизации жидкого экстракта из корневища девясила для лечения дерматологических заболеваний .....	45
Кальчук Р.О. Тиоцетам в лечении экспериментального стоматита.....	47
Калюжная О.С., Стрілець О.П., Стрельников Л.С. Вивчення активності пробіотиків при сумісному використанні з ефірними оліями у складі однієї лікарської форми.....	48
Камінський Д.В., Драпак І.В., Нектегаев І.О., Лесик Р.Б. Пошук нових 4-тіазолідонвмісних протизапальних агентів: оптимізація структури .....	49
Киричек Л.Т., Перепелица А.В. Сравнительное изучение защитного эффекта современных антиоксидантов при экспериментальной хирургической травме.....	51
Кленіна О.В., Чабан Т.І., Огурцов В. В., Голос І. Я., Чабан І. Г. 3D-QSAR аналіз похідних тіазолопіридину як перспективних протизапальних засобів .....	53
Кніженко І.Б., Гарбуз Н.В., Олійник С.В., Жаботинська Н.В. Етифоксин у фармакотерапії вегетативних розладів з тривожним синдромом .....	55
Коломиец В.М., Евглевский А.А. Способ лечения лекарственноустойчивого туберкулеза модифицированным антибиотиком стрептомицином .....	56
Коридзе Х. Г., Аладашвили Л. Т., Таборидзе И.И. Применение препарата гесперидина в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита .....	58
Корниенко В.И, Самура Б.А., Романенко Н.И. Противовоспалительная активность аммониевых солей замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]-ксантинил-8-бутаноата .....	61
Кресюн В.Й., Філюк В.В., Антоненко П.Б., Рогач К.К., Даниленко Ю.М., Мозолевич Г.В. Концентрація ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання .....	63
Крицишин А.П., Камінський Д.В., Драпак І.В., Хилук Д.В., Лесик Р.Б. Пошук нових протитрипаносомних агентів серед 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем.....	65
Крупеня В.И., Просоленко Н.В. Мнение врачей курсантов к вопросу о реформировании здравоохранения.....	67
Кулемзина Т.В., Моргун Е.И., Шокарев К.В., Красножон С.В. К вопросу о преимуществах гомеопатических монопрепаратов перед комплексными готовыми формами.....	69

Куновский В.В., Малик С.О., Куновская О.В. Тревога и тревожность: пути медикаментозной коррекции у стационарных больных .....	71
Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Беленічев І.Ф. Щодо доцільності створення комбінованої лікарської форми з ізоніазідом .....	72
Лебедь Л.В., Киреев И.В., Ляшенко А.А. Эффективность фармакотерапии больных туберкулезом легких на стационарном этапе лечения .....	74
Левіч С.В., Александрова К.В., Шкода О.С. Дослідження гострої токсичності 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатів – потенційних нейропротекторів .....	76
Лисюк Ю.С., Бокотей І.А., Занік О.І. Псевдомембранозний коліт – важке ускладнення антибіотикотерапії .....	77
Лисюк Ю.С., Пилипович О.І., Поліщук А.П., Білоус А.Р. Недоліки практичної антибіотикотерапії місцевої гнійної хірургічної інфекції .....	79
Маисашвили М.Р., Кучухидзе Дж.К., Джохадзе М.С., Твалиашвили Г.М., Гвазава Л.Н. Фунгицидная активность мягкой лекарственной формы, содержащей стероидные сапонины из <i>Allium Rotundum</i> .....	81
Малова Н.Г., Комарова І.В., Бречка Н.М., Сиротенко Л.А., Стебліна О.В., Курилко Ю.С. Вплив різних препаратів плаценти на функціональну активність щитовидної залози щурів з експериментальним гіпотиреозом .....	83
Матюшкина М.В., Шемонаева Е.Ф., Кресюн В. Й., Годован В. В. Острая токсичность станмацита у мышей .....	84
Мурадова И.Г., Атаджанова М.А. Энтерол в лечении дисбактериоза .....	85
Мурадова И.Г., Атаджанова М.А., Муратгельдыева Т.Г. Применение препарата гепабель у больных гастроэнтерологического профиля .....	87
Назаренко М.В., Романенко М.І., Самура Б.А., Корнієнко В.І., Матвийчук О.П., Таран А.В. Пошук анальгетичних та протизапальних засобів серед похідних 7-фенацилметил-8-бромоксантину .....	89
Пахомова О.О., Романенко М.І., Милова А., Александрова К.В., Самура Б.А., Матвийчук О.П., Корнієнко В.І. Пошук біоактивних сполук серед похідних 7-β-гідроксіетилксантиніл-8-тіооцтової кислоти .....	90
Піонова О.М. Апопротеїнемія як маркер ефективності фармакотерапії атерогенної дисліпідемії у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням .....	91
Посохова К.А., Вольська А.С. Вплив тіотриазоліну та ацетилцистеїну на показники стану печінки здорових тварин .....	93

Посохова Я., Омарова Р.А., Грудько В.А. Выделение и качественная оценка эфирного масла из еловых иголок .....	94
Райкова Т.С., Білай І.М., Рижов О.А., Мозуль В.І., Масюта Ю.А. Основні напрямки фітотерапії атеросклерозу .....	96
Рак Т.М., Романенко М.І., Макоїд О.Б., Самура Б.А., Корнієнко В.І., Кривуша О.А., Таран А.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості солей 7-ацетилалкіл-8-N-піперазиноксантинів .....	98
Рибалкін М.В., Стрілець О.П., Стрельников Л. С. Дослідження впливу величини водневого показника на активність розчину алергену гриба <i>Candida albicans</i> .....	99
Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.А., Корнієнко В.І., Кривуша О.О., Таран А.В., Макоїд О.Б. Синтез та біологічні властивості похідних 1-(3-тіо-1,2,4-тріазоліл-5)-метилтеоброміну .....	100
Романенко М.І., Милова А.О., Іванченко Д.Г., Бородіна Н.І., Шарапова Т.А., Стрибайло С.В. Синтез, фізико-хімічні та антиоксидантні властивості 8-іліденгідразинопохідних 7-(піридиніл-4-)метилксантинів .....	101
Романенко М.І., Полевик І.В., Рак Т.Н., Черчесова О.Ю., Бородіна Н.І., Шарапова Т.М. Пошук антигіпоксичних сполук серед похідних імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-алканових кислот.....	102
Романенко М.І., Черчесова О.Ю., Білай І.М., Остапенко А.О., Полевик І.В., Бородіна Н.І. Синтез та антиагрегантна активність 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-i-пропоксипропілксантину .....	103
Сердюк О.І., Мінак В.О., Просоленко Н.В., Піонтковська О.В. Технологія управління медичної організації в системі менеджменту.....	104
Стефанів І.В., Гращенкова С.А. Дослідження динаміки розвитку експериментального гінгівіту у щурів .....	105
Стороженко Е.В., Звягинцева Т.В., Наумова О.В. Влияние сиропа амкесол на морфогенез легочной ткани при экспериментальном бронхоальвеолите .....	106
Тимчишин О. Л., Кресюн В. Й., Годован В. В. Оцінка впливу медгерму на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у тварин з експериментальним токсичним гепатитом .....	108
Труш Г.С. УФ-спектрофотометричне дослідження оланзапіну в судово-хімічному аналізі.....	109
Харченко О.М., Кононенко Н.Н. Перспективы использования антиоксиданта кверцетина при сахарном диабете .....	110

Хачатрян Л.Х., Манукян А. Применение стрезама при лечении больных с органическими нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы.....	112
Чабан І.Г., Кленіна О.В., Чабан Т.І., Огурцов В.В., Леб'як М.М. Синтез нових гетерилсульфаніл-N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5- <i>b</i> ]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразидів ацетатної кислоти як потенційних біологічно активних речовин .....	115
Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г., Кленіна О.В., Комариця Й.Д. Синтез продуктів ацилювання гідразиду 3-карбоксиметил-(5,7-диметил-3 <i>H</i> -тіазоло[4,5- <i>b</i> ]піридин-2-ону), та дослідження їх антиоксидантної активності .....	116
Черчесова О.Ю., Романенко М.І., Милова А.О., Макоїд О.Б., Самура Б.А., Корнієнко В.І., Кривуша О.О. Синтез, хімічні та фармакологічні властивості похідних 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -( <i>o</i> -хлорофенокси)-пропілксантиніл-8-аміноалканових кислот .....	117
Чухриенко Н.Д., Василевская И.В. Расширение возможностей фармакотерапии при неисследованной диспепсии в практике семейного врача .....	118
Шевченко Т.Л., Кашуба О.В., Матвєєва О.В., Ілляш М.Г., Базика О.Є., Деяк С.І., Логвіна І.О., Яйченя В.П. Аналіз побічних реакцій деяких нестероїдних протизапальних лікарських засобів при їх медичному застосуванні в Україні .....	120
Юрченко Д.М., Александрова К.В., Романенко М.І., Самура Б.А., Кривуша О.О., Таран А.В. Пошук біоактивних сполук в ряді похідних ксантиніл-8-тіоалканових кислот .....	121
Яковлева Л.В., Бабенко Д.М. Гіпотиреоз у щурів, індукований введенням перхлорату натрію, як модель для вивчення тиреотропних лікарських засобів .....	122
Яковлева Л.В., Ковальова Є.О. Ефективність гранул з аргініном та пергою .....	123
Яковлева Л.В., Кошова О.Ю. Вплив елгацину на стан вуглеводного обміну інтактних щурів різного віку.....	124
Яковлева Л.В., Кошова О.Ю., Ярних Т.Г., Рухмакова О.А. Вивчення імунотропних властивостей супозиторіїв на основі рослинної сировини .....	125
Яковлева Л.В., Чорна Н.С. Дослідження гострої токсичності густого екстракту з листя берези бородавчастої.....	126
Частина II .....	127
СТАТТІ.....	127
Аблатаева З.Б., Мухамбиталиева М.Э., Садыкова А.А., Омарова Р.А., Бевз Н.Ю., Краснов Е.А. Получение экстрактов родиолы четырехраздельной и оценка биологически активных веществ в её составе.....	127



Алпысбаева Г. И. Лечение патологии гепатобилиарной системы у пожилых .....	131
Бенюк В.О., Винярский Я.М., Гончаренко В.М., Каленская О.В. Діагностична значущість стану рецепторних систем та маркерів апоптозу при гіперпластичних процесах ендометрію .....	134
Бенюк.В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н. Опыт использования реместипа в оперативном лечении сочетанных доброкачественных заболеваний матки .....	142
Бенюк.В.О., Винярский Я.М., Гончаренко В.М. Новый взгляд на проблему лечения атипической гиперплазии эндометрия с позиции определения рецепторного статуса и применения эндоскопических методов лечения.....	147
Білай І.М., Данільченко Д.М., Остапенко А.О.*, Романенко М.І., Красько М.П., Резніченко Ю.Г. Гіпохолестеринемічна активність серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.....	154
Білай І.М., Михайлюк Є.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Щербина Р.О., Сафонов А.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Гепатопротекторні властивості деяких похідних 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу в експерименті .....	158
Верховодова Ю.В. Подходы фармакотерапии острого коронарного синдрома без элевации ST .....	163
Войновский Ю.В., Курбанов Р.Р., Морозов А.С., Олжаев С.Т., Шамсутдинов Д.Я. Сбалансированная инфузионная терапия препаратами стерофундин® и тетраспан® .....	171
Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н., Тельгозин Е.Т., Абдуллаев А.Н., Пархатова Г.А., Сазанов Е.О. Опыт применения бета-блокатора метопролола при анестезиологическом обеспечении онкохирургических операций.....	177
Джан Т.В. Вивчення ноотропної активності плодів унабі.....	181
Доскараева А., Джузбаева Ж., Омарова Р.А., Грудько В.А. Стандартизация жидких лекарственных формна основе эхинацеи пурпурной, произрастающей в Казахстане .....	186
Жиенбаев Т.М, Курманова А.Е, Омарова Р.А., Бевз Н.Ю. Масляные экстракты ромашки аптечной (Matricaria Chamomilla).....	191
Загайко А.Л., Галузінська Л.В., Филимоненко В.П. Кардіопротекторна активність поліфенольного концентрату з насіння винограду за умов експериментального міокардиту.....	197
Захаренко В.В. Влияние пропеса на иммунную систему.....	203

Ильяш М.Г., Базыка О.Е., Старшова Е.С. Ингибиторы АПФ (эналаприл) у больных с митральным пороком сердца .....	209
Ілляш М.Г., Бази́ка О.Є. Артеріальна гіпертензія – переваги комбінованої терапії .....	213
Киреев И.В., Кашута В.Е., Трищук Н.М., Бышенко В.В., Кадук Ю.Г. Роль лечебного плазмафереза в амбулаторно-поликлинической практике при лечении бронхиальной астмы .....	219
Киреев И.В., Казаринова М.В., Жаботинская Н.В., Рябова О.А., Кашута В.Е. Методы реабилитации больных остеохондрозом позвоночника .....	226
Кривуша О.А., Самура Б.А. Противовоспалительная активность растительных сборов с листьями смородины черной .....	234
Матвійчук О.П., Самура Б.А. Дослідження анальгетичної активності 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну .....	239
Мельников В.А., Мельникова Н.И., Кукул А.В. Персоналізоване лікування засобами систем підтримки прийняття лікувальних рішень .....	244
Молдахметова Б.С., Ахимова А.Д., Гурцкая Г.М., Айсина Ж.Т. Современные подходы к практике назначения лекарственных средств в амбулаторно- поликлинических организациях республики Казахстан .....	249
Орлова А., Омарова Р.А., Грудько В.А. Получение и стандартизация водно-спиртовых и водных экстрактов на основе « <i>Rhizomatis sangiosorbae</i> » .....	259
Рябова О.А., Бакуменко М.Г., Качанова О.А., Намитокова Л.П. Современные аспекты фармакотерапии акне .....	264
Савохина М.В., Бакуменко М.Г., Книженко И.Б., Прокопович Е.Е. Роль бисфосфонатов в профилактике переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом .....	274
Самура Б.А., Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Винярський Я.М., Наустина Л.С. Сучасні підходи в лікуванні хворих з доброякісними проліферативними процесами матки.....	281
Самура Б.Б. Особенности суточного профиля артериального давления у больных множественной миеломой после полихимиотерапии.....	286
Самура Б.Б., Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Черная И.В., Самура Т.А. Особенности преподавания внутренних болезней на английском языке в медицинском вузе .....	289
Самура Б.Б., Салионова В.И., Красько Н.П. Гематологическая служба: новые направления и перспективы .....	293

Самура И.Б., Кривуша О.А., Романенко Н.И. Противовоспалительная активность 7,8-дизамещенных-3-метилксантина.....	297
Трищук Н.М., Книженко И.Б., Жаботинская Н.В., Кубата С.Г. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита .....	302
Тургумбаева А.А., Устенова Г.О., Даумбаева А.А., Шинкисова Ж. Д. Химическое исследование семян сафлоры казахстанского вида «Ак май».....	311
Хавич О.О. Експериментальне дослідження протипухлинної дії та антиметастазної активності нових комбінацій хіміотерапевтичних засобів на моделі меланоми В-16 .....	317
Хачатрян Л.Х., Манукян А. Эффективность применения энтерола при лечении больных с дисбактериозом кишечника .....	324
Черпак О.М., Брицька В.С., Черпак М.О. Вплив лікарської рослинної сировини гранатового дерева ( <i>Punica granatum</i> L.) на грамнегативні бактерії .....	326

*Наукове видання*

Серія «Наука»

## **ЛІКИ – ЛЮДИНІ.**

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

Матеріали XXX Всеукраїнської  
науково-практичної конференції  
з міжнародною участю

23 травня 2013 року  
м. Харків

Відповідальний за випуск *О.М. Котенко*

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 21,25. Тираж 100 пр. Зам. № 13/05.

Національний фармацевтичний університет  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідцтво 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